09 日本国特許庁 (JP)

①特許出願公開

⑫公開特許公報 (A)

Ж

昭59-172486

①Int. Cl.³C 07 D 405/14A 61 K 31/41

識別記号 ADZ 庁内整理番号 7431-4C 砂公開 昭和59年(1984)9月29日

A 61 K 31/41 31/415

31/415 31/42 31/425 発明の数 8 審査請求 未請求

31/425 31/495 31/505

•

(全 77 頁)

⑤「〔4-〔4-〔4-(4-フエニル-1-ピペラジニル) フエノキシメチル〕-1,3-ジオキソラン-2-イル〕-メチル〕-1H-イミダゾール及び1H-1,2,4-トリアゾール

创特

爾 昭59-32768

②出 願

昭59(1984)2月24日

優先権主張

②1983年 2月28日③米国(US) ①470405 **郊発 明 者 ジヤン・ヘーレス**

ベルギー国ビー - 2350 - フオセ ラール・レームスクイレン18

①出 願 人 ジヤンセン・ファーマシューチ カ・ナームローゼ・フェンノー

トシヤツプ

ベルギー国ビー - 2340 - ビール セ・トウルンホウトセバーン30

砂代 理 人 弁理士 小田島平吉

最終頁に続く

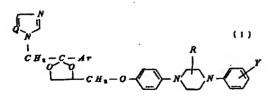
剪 細 書

1 発明の名称

((4-(4-(4-7エニル-1-ピペラジ ニル)フエノキンメテル)-1,3-ジオキソ ラン-2-イル)-メテル)-1日-4ミダゾ ール及び1日-1,2,4-トリアゾール

2 特許請求の範囲

1. 式



式中、Qはードロまたは一Cガニであり;
Ar はフェニルまたは世後されたフェニル
であり、彼世後されたフェニルはハロ、低
扱アルキル、仏数アルキルオキシ、ニトロ、

アミノ及びトリフルオロメチルからなる許 より各々独立に選んだ 1 ~ 3 個の健奏番を

有し;

Rは水素または低級アルキルであり;

Yは式

$$\begin{array}{cccc}
X & & & \\
- & & & \\
B - A & & & \\
\end{array}$$

を有する夢または丈

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ \vdots \\ X - A \end{pmatrix}$$
 (b)

を有する基であり; ここ代

Z は O または N R ¹ であり;

读 R ¹ は水果; 以級 T ルケニル; 低級 T
ルキニル; Ar; シクロ T ルキル i 随時
Ar、 低級 T ルキルオキシ及びシクロ T
ルキルからなる 郡より送んだ一員で破換

特開昭59-172486(2)

されていてもよい低級アルキル: 随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキン、低級アルキルオキン、低級アルキルテオ、ハロ、フエニル、カルギキシル及び低級アルキルカルポニルからなる詳より退んだ2 個までの置換器で置換されていてもよいピリミジンであり:

X tt O 、 S t tt N R * であり;

13

は R* は水素または低級アルキルであり; Aは随時低級アルキル及び A* からなる群より退んだ 2 録までの名で懺換されていてもよい > C=O、 N R* またはメチレンであり;

酸 R[®] は水素もしくは低級アルキルであるか、または R[®] 及び R[®] は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し:

条件として、イがNR* である場合、2は

世界以外のものであるものとする;そして Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオ キシからなる群より選んだ 2 個までの基で 従換されていてもよい >C=0またはメチ レンであるか;或いは A及びBは一緒になつて式

 $-CH_{2}-CH_{2}-CH_{2}-CH_{2}-CG$ $-C(0)-CH_{2}-C(0)-G$ -C(0)-N-C(0)-G R^{4}

の2価の癌を形成し;ととに R* は水米または低級アルキルであり;或 いは

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一緒になづた際、また式

 $-CH = CH - \qquad (f) \in L \langle H - H \rangle$ $-N = CH - \qquad (g)$

の 8 価の基を形成するととができ;とこに 破基(g) にかける 1 個の水素及び放番(o)、(d) または(j) にかける 2 個までの水米は低級ア ルキル基で道換されていてもよい;

条件として、一A-B-が式切の為である 場合、終症はその避累原子によつて連結され、そして2は0以外のものであるものと する、

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩。 またはその立体化学的異性体型。

2 ドが式向または(b)の基であり、ここにX、
2、 A及びBは特許請求の範囲第1項記載の通り
である、条件として、ドが式(b)の基を扱わす場合、
A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の器を形成
せぬものとする、特許請求の範囲第1項記載の化
合物。

3. 放化合物をシス・1-ブチル・3-〔4-

(4-[4-[8-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル)-1-ピペラジニル]フエニル]-2,4-イミダゾリジンジオンからなる群より選ぶ特許請求の範囲第1項配載の化合物。

敏化合物をシス・〔4・〔4・〔4・〔〔
 2 - (2,4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H
 - 1,2,4 - トリアゾル - 1 - イルメテル) 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル]メトキシ]フエニル) - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 3 プロビル - 2 - イミダゾリジノンからたる群より選ぶ等許請求の範囲路1項記載の化合物。

5. 不活性退体物質及び活性成分として式

___ *****

$$\begin{array}{c}
C H_1 - C - A \tau \\
C H_2 - C - A \tau
\end{array}$$

式中、 QはードコまたはーC B = であり;

Ar はフェニルまたは成換されたフェニル
であり、破酸換されたフェニルはハロ、低
級アルキル、低級アルキルオキン、ニトロ、
アミノ及びトリフルオロメチルからなる群
より各々独立に退んだ1~8個の関換基を
有し:

Rは水素または低級アルキルであり; Yは宝

$$\begin{array}{c|c} X & Z \\ -N & I \\ B-A & \end{array}$$
 (a)

又はU、SまたはNR* であり;

酸 R* は水素または低級アルギルであり; Aは随時低級アルギル及び Ar からなる群 より選んだ 2 個までの基で関模されていて もよい >C=U、N R* またはメチャンで あり;

ig R* は水梁もしくは低級アルキルであるか、または R¹ 及び R* は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し;条件として、イが N R* である場合、2は破業以外のものであるものとする;そして

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオ キシからなる群より選んだ 2 個までの基で ば換されていてもよい >C=0またはメテ レンであるか: 成いは

A及びBは一緒になつて式

を有する益さたは式

$$-N = X - B \tag{6}$$

を有する語であり; とこにZはOまたは NR^1 であり;

2110 1 111 N R C + +

放尽しは水素;低級アルケエル;低級アルキエル;Ar;シクロアルキル:随時 Ar、低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より選んだ一員で確換されていてもよい低級アルキル、性質低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルナオ、ハロ、フエエル、カルポキシル及び低級アルキルカルポニルからなる群より選んだる個までの監換者で確換されていてもよいどりミジンでもり・1

$$-CH_{2}-CH_{2}-CH_{2}-C(O),$$

$$-C(O)-CH_{2}-C(O)-(d)\pm\pi i$$

$$-C(O)-N-C(O)-(e)$$

の2価の基を形成し; ことに

R⁶ は水米または低級アルキルであり;成 いは

Yが式(b)の差である場合、A及びBは、一緒になつた数、また式

$$-CH=CH$$

いもしくは

$$-N=CH-$$

(g)

れ、そして2は0以外のものであるものと

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩 またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効量 を含んでなる数生物を防除するための組成物。

6. Yが式(a)または(b)の套であり、ととにX、

2、A及びBは特許請求の郵出第1項記載の通り

である、条件として、Yが式(b)の基を契わす場合、

A及びBは一様になつて式()または(g)の差を形成

せぬものとする、特許請求の帳出第5項記載の組

成物。

7. 核化合物をシス・1 - プチル・3 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔1〔2 - 〔2 , 4 - ジタロロフエニル) - 2 - 〔1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル・1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン・4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕

特開昭59-172486(4)

なる群より選ぶ特許請求の範囲第 5 項記載の組成物。

& 紋化合物をシス-〔4-〔4-〔4-〔6
 2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1B
 1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル) 1,3-ジオキソラン-4-イル〕メトキシ〕フエニル〕-1-ピペラジニル〕フエニル³-3-デロビル-2-イミダゾリジノンからなる群より選ぶ幹片は水の甑崩減5点記載の組成物。

9. 式

$$CH = C - AT$$

式中、QはーN=またはーCH=であり; Ar はフエニルまたは値換されたフエニル

であり、蚊遣換されたフェニルはハロ、佐 級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、 アミノ及びトリフルオロメデルからなる群 より各々独立に進んだ1~3個の直換器を 有し:

Rは水米または低級ブルキルであり; アは式

$$-N = Z \qquad (a)$$

を有する茜または式

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ Z - A \end{pmatrix} \tag{b}$$

を有する据であり;とこにZはOまたは NR^1 であり;

ig R1 は水素:低級アルケニル:低級アル キニル: Ar: シクロアルキル:随時 Ar、 低級アルキルオキシ及びシクロアルキルか ちなる群より進んだ一様で関換されていて もよい低級アルキル: 随ば低級アルキル、 アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、仏級アルキ ルオキシ、仏級アルキルチオ、ハロ、フエ ニル、カルポキシル及び仏級アルキルカル ポニルからなる得より遅んだ 2 悩までの世 換著で置換されていてもよいピリミジンで あり:

XはO、SまたはNR² であり; 酸R² は水無または低数 Tルキルであり; Aは聴時低級 Tルキル及び Ar からなる群 より越んだ 2 個までの基で単換されていて もよい >C=O、NR² またはメチレンで あり;

成 R^* は水果もしくは低級アルキルであるか、または R^* 及び R^* は一緒になつて低

特問昭59-172486(6)

$$-CH=CH-$$

のもしくは

(p)

の2 価の基を形成することができ; とこ に酸基(のにおける1 個の水果及び酸器(o)、 (d)または(のにおける2 個までの水果は低級 アルキル中水港で環換されていてもよい; 条件として、一1 ーB ーが式(の)の垂である 場合、酸器はその過程以子によって連結され、そして0以外のものであるものとする、

と、 A 及び B は特許請求の範囲第1項配載の乗り

級アルカンジイル癌を形成し:条件として、
AがNR* である場合、2は酸素以外のも
のであるものとする:そして
Bは随時低級アルギル及び低級アルギルオ
ギンからなる群より選んだ2個までの基で
成換されていてもよい >C=0またはメチ
レンであるか:或いは
A及びBは一緒になつて式
-CH*-CH*-CH*-(c)、

-C (0) -C H₂-C (0) - (d) ± t t
-C (0) -N-C (0)
1

R⁴
(e)

の8個の碁を形成し;ととに R⁴ は水楽または低校アルキルであり;哎 いは

Yが式(b)の悪である場合、A及びBは、一緒になつた際、また式

である、条件として、アが式(b)の悪を扱わす場合、 A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の恙を形成 せぬものとする、特許請求の範囲第9項記載の方 法。

 脚より遊ぶ特許請求の範囲第9項配数の方法。。 1.8. 式

$$CH_1-C-A\tau$$

$$CH_2-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

式中、 Q はードニまたは ー C 日 コ であり :

Ar はフ エニルまたは 世後されたフ エニル

であり、 故 道換された フ エニルは ハロ、 低

級 アルキル、 仏 数 アルキルオキシ、 ニトロ、

アミノ 及び トリフルオロメテルから なる群
より各々 独立に 選んだ 1 ~ 3 悩の 悩 換 基を

有し:

(XI - a - 1)

Rは水菜または仏観アルヤルであり; XはO、Sまたは NR^{\pm} であり、 $&R^{\pm}$ は

特開昭59-172486(8)

水素または低級アルキルであり: Z¹ は0またはNR⁰ であり、成R⁰ は水 数、Ar または破時 Ar によつて催換され ていてもよい低級アルキルであり、

R* は水水、 Ar、 Tミノまたは随時ヒドロキン、 Ar - Tミノ、 低級アルキルTミノもしくはカルポキシからなる群より 選んだ一域で必換されていてもよいか、またはを個までの低級アルキルオキシ地で散換された低級アルキルであり: 朱井として、 R* が水楽である場合、 Z¹ は O 以外のものであり: そして R* がアミノである場合、 Z¹ は N H または O 以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る吸付加塩 またはその立体化学的異性体型。

1 4 不括性担体物質及び括性成分として式

求、Ar または随時 Ar Kよつて世換されていてもよい低級アルキルであり、
R' は水素、Ar、アミノまたは随時とドロキン、Ar、アミノ、低級アルキルアミノもしくはカルポキンからなる群より選んだ一員で飲換されていてもよいか、または8個までの低級アルキルオキシ基で関換された低級アルキルであり:条件として、
R' が水素である場合、2 は0以外のものであるものであり:そしてR' がアミノである場合、2 はNBまたは0以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る個付加塩 またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効量 をおんてなる微生物を防験するための組成物。

1 5. 式

式中、Qは一N=または一CB=であり:

Ar はフエニルまたは監換されたフエニル
であり、減低換されたフエニルはハロ、低
級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、
アミノ及びトリフルオロメチルからなる群
より各々独立に遇んだ1~3個の灌摸器を
有し:

$$\begin{array}{c|c}
CH_1-C-Ar & X & X \\
CH_2-C-Ar & X & X \\
CH_1-O-X & X & X \\
CH_2-C-Ar & X & X \\
CH_1-O-X & X & X \\
CH_2-C-Ar & X \\
CH$$

式中、 Q はーN = またはーC H = であり;
Ar はフエニルまたは直接されたフエニル
であり、該直接されたフエニルはハロ、低
級アルキル、低級アルキルオキン、ニトロ、
アミノ及びトリフルオロメテルからなる辞
より各々独立に選んだ1~3個の復換基を
有し:

R は水果または低級アルキルであり: X は O 、 S または NR^3 で あり、 MR^3 は NR^3 に MR^3 に MR^4 は MR^4 に MR^4 に

素、 Ar または随時 Ar Kよつて散換されていてもよい低級アルギルであり、

ていてもよい低級アルギルであり、
R* は水素、 Ar 、 T ミノまたは随時にドロキシ、 Ar - T ミノ、低級アルギルT ミノもしくはカルギキシからなる群より退んだ一員で環接されていてもよいか、または 2 個までの低級アルギルオキン格で厳狭された低級アルギルであり: 条件として、
R* が水素である場合、 Z* は O 以外のものであり: そして R* が T ミノである場合、 Z* は N H または O 以外のものであるもの!!

を有する化合物、その超剛上許容し得る銀付加速 またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効量 を全身的または局部的に投与することによる 成類 及び/またはパクテリアに起因する病気にかかつ ている協血動物における破菌及びパクテリアの発 資の抑制及びノまたは防除方法。

1 6. 3

式中、Qは一N 二または一CB 二であり:

Ar はフェニルまたは世換されたフェニル

であり、故世換されたフェニルはハロ、

級アルキル、

近級アルキルオキシ、ニトロ、

アミノ及びトリフルオロメテルからなる弾

より各々独立に選んだ1~3個の道袋薬を

有し:

Rは水素または低級アルキルであり! どは式

$$\begin{array}{c|c} X & Z \\ -N & \\ B-A & (a) \end{array}$$

を有する塔または

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \qquad (b)$$

を有する基であり; ととに ZはOまたはN-R³ であり;

数 R¹ は水素:低級アルケニル:低級アルキニル: Ar :シクロアルキル:健時 Ar 、低級アルキルオキン及びシクロアルキルからなる群より進んだ一負で成換されていてもよい低級アルキル、できょう、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルオス、ハロ、フェニル、カルポキシル及び低級アルキルカルポニルからなる群より選んだと傾までの値

検書で懺換されていてもよいビリミジンで あり:

XはO、SまたはNR² であり;

成R² は水葉または仏殺アルキルであり;

Aは短時低級アルキル及び Ar からなる群 より避んだ 2 個までの事で厳換されていて もよい >C=O、NR² またはメナレンで あり;

球 R[®] は水楽もしくは低級アルキルである か、または R[®] 及び R[®] は一緒になつて低 級アルカンジイル磁を形成し:

条件として、AがNR*である場合、2は 世帯以外のものであるものとする:そして Bは随時低級アルギル及び低級アルギルオ キシからなる群より遅んだを個までの基で 世換されていてもよい >C=Oまたはメチ レンであるか:或いは A及び Bは一緒になつて式

$$-CH_{2}-CH_{2}-CH_{3}-$$
 (c).

$$-C(0)-CH_2-C(0)-$$
 (d) ± t t

$$-C(O)-N-C(O)-$$

| (a)

の 2 価の基を形成し: ここに

R⁴ は水果または低級アルキルであり:或

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一 結になつた際、また式

いもしくは

$$-N = CH -$$

(a)

の 2 師の著を形成することができ; とこに 数基(g) における 1 個の水米及び枝基(d)、(d) または(f) における 2 個までの水米は低級ア ルキル基で似換されていてもよい;

条件として、一月一日一が式(g)の書である

特開昭59-172486(8)

場合、破場はその景景原子によつて連絡され、そして 2 は 0 以外のものであるものと

...

を有する化合物、その製剤上許容し得る吸付加塩 またはその立体化学的異性体型を製造するにあた り、

a) 式

$$HO \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow Y \qquad (B)$$

のフエノールを譲当な反応に不括性な媒質中にで 式

$$D - C H_1 - P \tag{B}$$

式中、炉は反応性エステル機構の意味を有 する。

の弑弟でひ-アルキル化するか、

6) \$

$$D-CH_2-O-NH_2. (N)$$

のアミンを適当な反応化不活性な媒質中化てそれ ぞれ式

$$D-CH_2-O-$$

$$CH-CH_2-W$$

$$CH_2-CH_3-W$$

(¥

$$W-CB \stackrel{R}{\longleftarrow} CB$$
 B
 $B-CB_2-CB_2$
 (VI)

の試感でパーアルキル化するか:

c) : 式

$$D - CH_1 - O - N - NH (W) & f. t.$$

$$H N - NH (W) & f. t.$$

のピペラジンを適当な反応化不活性な球質中にて それぞれ式

$$W \longrightarrow Y \quad (K) \quad D - CH_{\pi} - O \longrightarrow W$$

の紅爽でN-アルキル化するか;

d) 式

$$D-CH_{\bullet}-O- \bigcirc N \stackrel{R}{\longrightarrow} N- \bigcirc N \stackrel{X}{\longrightarrow} N \stackrel{||}{\longrightarrow} N \stackrel$$

(XI)

特爾昭59-172486(日)

(1 - a)

式中、R は水果であり、そしてR は適 当な離脱性基であるか、またはR 及びR は一緒になつて直接結合を扱わす、

の中間体を進当な反応に不活性な媒質中にて、場合によっては、式

$$D-CH_{*}-O- \bigcirc N \stackrel{R}{\longrightarrow} N- \bigcirc NH- \stackrel{X}{C}-$$

-Z-A-B-L'

式中、 L' は適当な触脱性器の前駆物質で ある、

(XV)

の中間体を生成させる場合、L'をL化転化した 後、式

$$B-Z-A-B-L$$
 (XB) $\pm \hbar k \pm B-Z-A-B-L'$

式中、 L は適当な離脱性基であり、そして L' は適当な離脱性番の節数物質である、 の試薬で提式化するかに

$$D - CH_1 - O - P - NH - C - P - NH - R^1$$

$$(XM)$$

の中間体を適当な反応に不活性な媒質中にて式

$$W - A - B - W \tag{Xd}$$

の試察で復式化させ、かくして式

の化合物を生成させるか;

f) 式

$$D-CH_{2}-O \longrightarrow N \longrightarrow NH-C-N-$$

$$-A-B-NR^{2}B$$
(XK)

の中間体を適当なアルキルハタイドまたは適当な 金属酸化物もしくは塩の存在下において適当な微 螺貨中で研究脱硫化(cyclodssulfurizing) し、かくして式

の化合物を生成させるか:

0) 式

$$D - C H_{\bullet} - O \longrightarrow N \longrightarrow N + C - N - N H_{\bullet}$$

$$(xx)$$

の中間体をカルポニル・生成剤を含む酸性水性族 (セ) 質中にて域式し、かくして式

の化合物を生放され、酵母水路に応じて、オ

(1-d-1)

または

11-4-21

$$D-CH_{\bullet}-O- \bigcirc N - N - \bigcirc N -$$

の化合物を適当を反応に不活性な媒質中にて式

$$R^{-1-a} = P \qquad \qquad \{ XXI \}$$

式中、 $R^{1-\alpha}$ は上化定難した R^1 の意味を 有するが、条件として水素は除くものとす る、

の試媒でN-Tルキル化し、かくしてそれぞれ式

の化合物及び式

剤上許容し得る硬付加塩またはその立体化学的製 性体型の製造方法。

式中、Qは一N=又は一CH=であり、
Ar はフェニル又は世換フェニルであり、

酸酸換フェニルはハロ、低級アルギル、低

較アルギルオギン、ニトロ、アミノ及びト
リフルオロメテルから成る群より各々設立

に透ばれた1~3個の懺換器を有し、

Rは水梁又は低級アルギルであり、使R² は水

のあてわる、

の化合物を生成させ;そして随時必要に応じて、 式(1)の化合物を適当な成で処據して治療的に 活性な無器性の政付加堰に転化するか、或いは逆 に銀付加塩をアルカリによつて赴陸塩基型に転化 し;そして/またはその立体化学的共性体型を裂 流する

ことを特徴とする上記式(1)の化合物、その製

米又は低級アルキルであり、

Z, は0又はNR。であり、彼R。は水袋、Ar又は適宜 Ar により懺換されていてもよい低級アルキルであり、そして
R, は水袋、Ar、アミノ又は低級アルキルであり、故低級アルキルは適宜とドロキン、Ar - アミノ、低級アルキルアミノ及びカルポキンから成る辞より逃ばれた1只により戦換されていてもよく又は2個までの低級アルキルオキン栃により適宜碰換されていてもよく、ただしZ, はR, が水奈である場合には0以外のものであり、そしてR, がアミノである場合には、Z, は

を有する化合物、その製薬学的に許容し得る酸付加塩又は立体化学的異性体を製造する方法化かいて、

NE又はO以外のものであるとする

 $\begin{array}{c|c}
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$

のナミンを、

式中、2º 及び Rº は 前配した 他りで あり、 そして L は適当な無税性基である

の試察と、適当な反応 - 不活性媒体中で反応させ せして融合により、式 (XI - a - 1) の化合物 を適当な硬による処理により拍談学的に活性な無 器性硬付加温形盤に転化し火は反対に、威酸付加 塩をアルカリにより遊遊延延者形態に転化し:及び

(Candida aisicans)の増殖の抑制におけるその効果の増加によって従来の化合物とは異なり、この効果が局部的及び/または全身的投与によって襲力ンジが症の処置に本化合物を特に有用ならしめるものである。

本発明は式

$$\begin{array}{c}
CH_1-C-AT \\
CH_2-C-AT
\end{array}$$

式中、 Q はーN = またはーC H = であり;
Ar はフェニルをたは直換されたフェニル
であり、 酸能換されたフェニルはハロ、 低 級アルキル、 低級アルキルオキン、 ニトロ、 アミノ及びトリフルオロメチルからなる群 より各々独立に選んだ 1 ~ 3 個の電換癌を /又はその立体化学的異性体を製造するととを特 数とする方法。

8 発明の詳細な説明

米国特許 41 4 4 3 4 6 号において、多くの

1 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルメナル)

- 1 日 - イミダゾール類及び 1 日 - 1 , 2 , 4
トリアゾール類が記載されており、そして米国特許 4 2 6 7,1 7 9 号において、(4 - フエニル

- 1 - ピペラジェル - アリールオキシメチル - 1

, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メチル - 1 日
イミダゾール類及び 1 日 - 1 , 2 , 4 - トリアゾ

ール類の多くの複素環式誘導体が配載されており、

これらのものは抗菌類及び抗パクテリア特性を有するととを示喚している。

従来の化合物と比較して、本発明の主題化合物 はその化学的構造式のみならず、また全身的及び /または局部的に投与した後、着口管カンジグ

有し:

Rは水果または低級アルキルであり: Yは式

を有する基または式

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ Z - A \end{pmatrix} \qquad (b)$$

を有する基であり; ととに ZはOまたはNR¹ であり;

特間昭59~172486(12)

ルオキン、低級アルキルチオ、ハロ、フエニル、カルポキシル及び低級アルキルカル ポニルからなる群より進んだ2個までの世 検悉で感換されていてもよいピリミジンで わり:

X to . Sittle NR tob:

酸 R® は水素または低級アルキルであり:
A は極時低級アルキル及び Ar からなる群より遊んだ 2 個までの話で催換されていてもよい > C == O、 N R® またはメチレンであり:

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオ

(肉または(f)における 2 値までの水袋は低級 アルギル基で置換されていてもよい: 条件として、一 A — B — が式(g) の器である 場合、 磁基はその塩塩原子によつて連結され、そして 2 は 0 以外のものであるものと する、

を有する1日 - イミダゾール増及び1日 - 1,2 ,4 - トリアゾール類、その裂削上許容し得る酸 付加爆並びにその立体化学的異性体型に関する。

上記の定鉄において、「ハロ」なる用面はフルオロ、クロロ、プロモ及びヨードの総称であり:
「低級アルキル」なる用語には炭素原子1~8 個を有する値級状及び分枝類状の炭化水素感、例え
はメテル、エテル、1・メテルエテル、1・1・
ジメテルエテル、プロピル、1・メテルプロピル、
2・メテルプロピル、ブテル、ペンテル等が含ま
れるととを意味し:「低級アルケニル」は炭素原

キシからなる群より選んだ 2 個までの茹で 酸換されていてもよい > C = 0 またはメチ レンであるか: 或いは A & U B は一緒になつて式 $- C H_2 - C H_2 - C (U) - (d)$ または - C (0) - N - C (U) - (e)

の 2 価の基を形成し; ここに

R* は水素または低級アルキルであり; 或いは Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一 結になつた頃、また式 - C H = C H - (J) の 2 価の基を形することができ;ここに 性番(J) にかける 1 個の水素及び収率(J)、

子8~約6個を有するアルケェル基、例えば2・プロペニル、8・フテニル、8・プテェル、2・ペンテニル等を扱わし:「低級アルキニル」は炭 米原子2~約6個を有するアルキニル番、例えば 2・プロピニル、8・プテニル、3・プチニル、 ・・プロピニル、8・プテニル、3・プテニル、 ・・ブナール、8・ペンチェル等を扱わし:「シ クロアルキル」はシクロプロピル、シクロプテル、 シクロペンチル及びシクロヘキシルを包含し:そ して「低級アルカンジイル」は炭素原子3~6個 を有する2価の直備または分核強状のアルカンジイル基を扱わす。

式(!)の化合物はその構造式中に互変異性系を含むととができ、使つて本化台物は各々その互 変異性体型で存在しりる。

本希明の範囲内で好ましい化合物は、 Y が式(a) または(b) の基である、但しX、 Z 、 A 及び B は上 配の通りであり、条件として、 Y が式(b) の基を表 わす場合、A及びBは一緒になつて式りまたは(g) の基を形成せぬものとする、化合物である。

本発明の感囲内で最も好ましい化合物は次のものである:シス・1・ブチル・3・[4・[4・ (4・[2-(2,4・ジクロロフエニル)・ 2・(1が・1,2,4・トリアゾル・1・イル メテル)・1、3・ジオキソラン・4・イル]メ トキシ]フエニル]・1・ピペラジニル]フエニ ル]・2、4・イミメゾリジンジオン: ンス・1・[4・[4・[4・[2-(2・4・ ・ジクロロフエニル)・2・(1ガ・1,2,4・ ・リアゾル・1・イルメテル)・1、3・ジオ キソラン・4・イル]メトキン]フエニル)・1・ピペラジニル]フエニル]・2・イミメゾリジン: ・パラン・4・イル]メトキン]フエニル)・1・ピペラジニル]フエニル]・3・プロピル・2・イミメゾリジノン;その契利上許容し得る酸付加塩及びその立体化学的異性体型。

式(1)の化合物並びにその製造に用いる成る

ひーテルギル化反応

式(1)において、炉は反応性エステル機基、 例えばハロ、好ましくはクロロ、プロモもしくは ロード、またはスルホニルオキシ芸、例えばメテ ルスルホニルオキシもしくは4・メテルフエニル スルホニルオキシ等の意味を有する。

(格様またはかかる群族の度) 対 0 - アルキル化反応は適当な反応化不活性が 合物中で有利に行われる。適当な反応化不活性な 相談は芳音族故化水散、例えばペンセン、メテル ペンセン、ジメナルペンセン等:低級アルカノー ル、例えばメタノール、エタノール、1 - ブタノ ール号:ケトン、例えば2 - アロパノン、4 - メ テル - 2 - ペンタノン寺:エーテル、例えば1 ・ 4 - ジオキサン、1 , 1' - オキシピスエタン、 テトラヒドロフラン等: N , N - ジメテルホルム アミド(DMF): N , N - ジメテルアセトアミ ド(DMJ): ヘキキメテルリン彼トリアミド 特間昭59-172486(13)

個の出発物質及び中間体の内造式的表示を簡単に するために、2 - Ar - 8 - (1 H - イミダゾル - 1 - イルメテル)または1 H + 1 , 2 , 4 - ト リアゾル - 1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソ ラン - 4 - イル癌、但し Ar はすでに定義した通 である、を以下に配対D

$$\begin{array}{ccc}
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\$$

によつて扱わす。

一般に式(1)の化合物は式(E)の適当に置換されたフェニルを式(E)の反応性エステルで 0-アルキル化して製造するととができる。

$$D-CH_{2}-W+HO-P$$

(HMPT):ジメチルスルホキシド(DMSO): ニトロペンセン:1-メチル-2-ピロリジノン: 等である。反応過程中に遊離する液を取り上げる ために、適当な塩苗、例えばアルカリ金属炭酸塩 もしくは炭酸水素塩、水素化ナトリウム、或いは 有根塩基、例えばN,N-ジエテルエタノールア ミンもしくはN・(1-メテルエチル)-2-ブ ロペンアミンを用いることができる。収換された フエノール(#)を当通の方法で、例えば式(#) の化合物と会脳塩毒、例えば水素化ナトリウム、 水像化ナトリウム等の反応によつてその金銭塩、 好ましくはナトリウム塩にあらかじめ転化し、そ の後に式(8)の化台吻との反応に被金銭塩を用 いることが有利である。反応速度を高めるために、 ヤヤ昇磁が適当であり、改も好ましくはとの反応 を約80℃~約130℃で行う。

:加えて、また式(1)の化合物は一般に式(w)

特爾昭59-172486(14)

の中間体を式(V)のアミンで環式化するか、取 いは式(V)のアミンを式(V)の中間体で救援 式化して製造することができる。

$$D-CH_{2}-O$$

$$CH \leftarrow CH-W$$

$$CH_{2}-CH_{2}-W$$

$$(W)$$

$$+ H_{2}N \longrightarrow V$$

$$D-CH_{2}-O \longrightarrow NH_{2} +$$

$$(W)$$

破N-アルキル化反応を普通の方法において、 例えば適当な有機俗磁、例えばジメチルスルホキ シド、N.N-ジメチルホルムアミド等中にて、 適当な塩塩、例えばアルカリ会属水素化物または 炭酸塩の存在下において、好ましくはやや昇越下 で反応体を共に使伴することによつて行うことが できる。

また式(1)の化合物は式

上記の反応は適当な有価性溶媒、明えば水の存在下において、適当な水和性有機溶媒、明えば水の存在下において、適当な水和性有機溶媒、例えば2-プロパノール、2-プロパノン等との場合物中にて、そして最も好ましくは適当なアルカリ金属またはアルカリ土金属ョウ化物、例えばョウ化カリウムの存在下に数おいて、好ましくは反応速度を高めるために昇盛下で反応体を共に飛痒することによつて行われる。

また式(I)の化合物は式(W)のピペラジンを適当に直接された式(X)のペンセンでN-アルキル化するか、或いは式(XI)のピペラジンを式(X)のペンセンでN-アルキル化して製造することができる。

$$D-CH_{2}-O-N \longrightarrow NH +$$

式中、R® は水素であり、そしてR® は適 当な離脱性著であるか、またはR® 及びR® は、一緒になつた場合、直接結合を扱わす、 の化合物から、酸式(XII)の化合物を式

$$H = Z - A - B - L \qquad (xx)$$

式中、 L は適当な離脱性基である、 の誘導体で模式化して誘導するととができる。

上記の母式化反応は一数に適当な反応に不活性な溶媒、例えばアルコール、例えばブタノール等、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等中で行うととができる。との選式化反応は電器で行うととができるが、反応速度を高めるために、中中昇温が適当である。好ましくはこの反応を反応退合物の愛風温度で行う。また適

当な根鉄、例えばN,N-ジメテル-4-ピリジンフミンが反応速度を高める。

或る場合には、上配の墩式化反応を式

$$B - Z - A - B - L' \tag{XW}$$

式中、 L' は離脱性器の前駆物質である、 の簡単体によつて行い、かくして生じた式

の中間体を単離し、例えばアルコールをクロライド官能器化転化することによつで、 L' - 器を選 当な駄脱性器に転化し、そして放後にかくして得 られた式

$$\begin{array}{c|c}
X & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & &$$

の化合物から出発して式(I)の化合物を製造するために本明細書にすでに述べた如き方法に従って行われる。

アが式(i)の基であり、とこにXはNR*であり、 そしてZはNR*である式(1)の化合物、酸化 合物を式(1-α)によつて扱わす、は式(XX) の中間体の環式脱硫化反応によつて製造すること ができる。

烟式脱硫化反応

$$D-CB_*-O- \bigcirc N \stackrel{R}{\longrightarrow} N$$

特開昭59-172486(15)

の中間体を儀式化することが有利である。

Yが式(a)の基であり、ことにZがNR!である式(1)の化合物、放化合物を式(1-a)によって表わす、はまた式(XW)の中間体を式(XW)の南当な試験で現化して製造することができる。

$$D-CH_1-O-N-N-N-N-N-C-N-N-C-N-N-R-1$$
(XW)

$$+ W - A - B + W \longrightarrow$$

との様式化反応は一般に、式(X B)及び(X B)

上記の職式脱硫化反応は適当な反応に不活性な 有根格様、例えばメタノール、エタノール、2 -プロパノール袋の如き低級アルカノール中で式 (XX)の化合物と適当なアルキルハライド、好 ましくはヨードメタンとの反応化よつて行うこと ができる。別の方法で、との選式脱硫化反応は公 知の方法に従つて適当な格媒中で式(XK)の化 合物と適当な金額酸化物または塩との反応化よつ・ て行うととができる。例えば式 (1)の化合物を 式(XK.)の化合物と適当な Bg(B)もしくは Pb (1) 数化物生尤以塩、 Hg O、 Hg Cl , 、 Ho (OAc) , Ph OthtPb (OAc) , との反応によつて容易に妥造することができる。 或る場合には、反応退合物を少量の硫質で補足す ることが適当である。様式脱硫化剤としてメタン ジイミン、例えば特化が、N¹ - メタンナトライ ルピスしシクロヘキサンアミン〕を用いることが

てきる.

D

Yが式(b)の基であり、とこれーAB-が式(g)の 2 価の基である式(i)の化合物、酸化合物を式 (i・c)によつて扱わす、は硬性水性溶散、例 えば水性塩酸、臭化水素酸、硫酸等の酸性溶液中 の式(XX)の中間体をカルサニル-生成剤、例 えばや破等と反応させて製造するととができる。

+ カルポニル - 生成剤 -----

$$D-CH_{\epsilon}-O \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$$

ZがNHである式(1)の化合物、酸化合物を

せれぞれ式(1-d-1)及び(1-d-3)代 よつて扱わす、は当該分野において公知のN-T ルキル化法に従つて、該式(1-d-1)及び (I-d-2)の化合物を式(XXI)、但しW は反応性離脱性器を扱わす、の数率と反応させる ととによつて、ペ¹ が水器以外のものであり、該 R¹ は式 R^{1-a} によつて扱わされる式(1)の 化合物、酸化合物をそれぞれ式(1~e-1)及 び(1-e-2)によつて扱わす、に転化すると とができる。

(XXI)

このN-Tルキル化は普通の方法において、例 えば適当な塩塩例えばアルカリ会與水業化物また は炭酸塩の存在下において適当な有機溶媒、例え はジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホル ムアミド中で、好ましくはやや昇級下で反応体を 共化挽拝することによつて行うことができる。

上記の製造化おいて塩基型で持ちれる式(1)の1月- イミダゾール・及び1月- 1 , 2 , 4 - トリアゾール誘導体は、適当な酸、例えば無機酸、例えばハロケン化水系酸、例えば塩化水素酸、具化水素酸等、及び健康、循環、リン酸等:または 有機酸、例えば酢酸、プロペノン酸、 2 - オキン 中間 では、 2 - ヒドロキシアロペノン酸、 2 - オキソ イン酸、 ブタンジオイン酸、 (2) - 2 - ブテンジオイン酸、 (2) - 2 - ブテンジオイン酸、 (2) - 2 - ブテンジオイン酸、 (3 - ブロペンンは、 2 , 3 - ジェドロキシブタンジオイン 以、 2 , 3 - ブロペントリカルボン域、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸、ペンゼンスルルン酸、エタンスルホン酸、ペンゼンスルルン酸、エタンスルホン酸、ペンゼンスルル・

特開昭59-172486 (17)

4 - メテルペンゼンスルホン酸、シクロへキサンスルファミン酸、8 - ヒドロキン安息香酸、4 - アミノ・2 - ヒドロキン安息香酸等の酸によつて、その治療的に活性な無難性の銀付加塩に転化するととができる。この塩はまた普通の方法において、例えば水酸化ナトリウムまたは水硬化カリウムの如きアルカリとの反応によつて対応する遊離返去に転化される。

式(1)により、本発明の化合物はその構造式中に少なくとも2個の不斉炭素原子、即ちジオキソラン核の2-及び4-位置にある炭素原子を有し、位つて本化合物は異なる立体化学的異性体型で存在し得ることが明ちかである。式(1)の立体化学的異性体及びぞ製網上許够し帰る離付加塩は本発明の範囲内に包含されるものとする。

J. Urg. Chem. <u>35(9)</u>、2849-28 67(1970) 化配載された規則に従つて、そ

シス及びトランスツアステレオマー状ラセミ体は、単数分野に精通せる者にとつては公知の方法を適用して、その光学的異性体、シス(+)、シス(-)、トランス(+)及びトランス(-)に分削し得るととが明らかであろう。

上記の製造に用いた多くの中間体及び出発物質は公知の化合物であり、他のものは同様の化合物を製造する当該分野において公知の方法に従つて製造することができ、その或るものは新規のものであり、佐つてその製造を以下に述べる。

式(II)の中間体は一般に当該分野において公知の方法に従つて、Pが適当な保護器である式(XXII)の中間体から誘導することができる。

(xxx)

れぞれシス及びトランス辺として扱わした式(1) のジアステレオマー状ラセミ体は普通の方法によ で 別個に得ることができる。 有利に用いる適当 な方法には例えば分別商品及びクロマトグラフィー 一分離、例えばカラムクロマトグラフィーが含ま れる。

立体化学的配置が多くの中間体化合物、例えば 式(II)、(N)、(N)、(N)、(N)、(N)、 (NI)、(N)、(N)、(N)、(N)、 (NI)、(N)(N)(N)、(N)、(N) 及び(N)の中間体において常に固定されるために、シス及びトランス選をこの時点でまたはより 適い時点でも分離することができ、その際に式 (I)の対応する選をすでに示した方法において このものから静場させることができる。かかる中 間体のシス及びトランス超の分離は、化合物(I) のシス及びトランス超の分離に対して上に述べた 如き普通の方法によつて行うことができる。

(**m**)

保護基Pを除去する方法はPの性質に依存する。 例えばPがメテル基である場合、この反応は強い 非吸化無破破を含む酸性加水分解模質、例えば氷 節感中の具化水素機中にて行うことができる。

式(XXII)の中間体は、式(N)及び(V)の 化合物から出発して式(I)の化合物の製造に対 して述べた関機の方法に従つて、式(XXII)の 中間体を式(XX;のアミンで模式化して得ると とができる。

$$P = O \longrightarrow R \longrightarrow R \longrightarrow R \longrightarrow Y \longrightarrow (xxx)$$

Yが式(a)または(b)の裏であり、ことに2はNR¹であり、酸YはY¹によつて扱わされる式(V)の出発物質は、放式(V)の化合物を式(V-a)によつて扱わす、式(XI)及び(XI)の化合物から出発して式(I)の化合物の製造に対して本明細書にすでに述べた取式化反応に従つて、式(XXV)の試案を式(XXV)の試案で選式化して製造するととができる。

$$P'-NH- \begin{array}{c} X \\ || \\ || \\ R^{\bullet} \\ (XXN) \end{array}$$

応させて誘導することができる。

式(xII)の中間体は式(xxVI)のアミンか 5、酸アミンを式(xxVI)の試案また二硫化炭 業と反応させて誘導することができ、かくしてそ れぞれ式(xII - a)の中間体及び式(xII - b) の中間体を生じる。

$$D-CH_{2}-O-N \longrightarrow NH-C-R$$

$$(XB-\alpha)$$

$$D = CH_{2} = O - \left(XXW_{2} \right)$$

$$+ CS_{2}$$

$$(XXW_{2})$$

$$H_1 N \longrightarrow Y'$$

$$(V - a)$$

式(XXIV)にかいて、P'は水煮または適当な 保護基を製わし、との場合、該保護基を選式化反 応後に除去すべきである。

また式(Y)の出発物質は、当該分野において 公知のニトロをアミンに置元する方法に従つて、 対応するニトロ酵源体から誘導することができる。 また式(XXII)の中間体は、式(XII)及び (XII)の化合物から出発して式(1)の化合物 の製造に対してすてに述べた環式化法に従つて、

の中間体から、とのものを式(XII)の試楽と反

$$D - C H_2 - O \longrightarrow N \longrightarrow N = C = S$$

$$(x \cdot 1 - b)$$

式(x W)、(x k)及び(x x)の中間体は 式(x E)の中間体を適当なアミン誘導体と反応 させて有利に製造することができる。

 R^0 が式 Z^1-R^7 の基である($XI-\alpha$)の 中間体、該中間体は式

式中、 Z¹ は Oまたは N R³ であり、 数 R⁴ は水米、 Ar または 随時 Ar で 値換されて いてもよい 低級 T ルキルであり、

R' が水素である場合、Z' は G 以外のものであり;そして R' が T ミノである場合、Z' は N H または O 以外のものであるものとする、

或いは随時2個までの低級アルコキシ基で

微換されていてもよい低級アルキルであり、

ただし、

によって扱わされる、該中間体、その設剤上許容 し得る軟付加塩及びその立体化学的異性体型はそれ自体、強い殺菌剤特性を示し、有利な中間及び 殺菌剤物質の双方として、これらの化合物は本発 明の追加の吸点を構成するものである。

式(XI-4-1)の中間体の構造式から、を

個色動限ケムカビ(Aspergillus fumigalus)、スポロトリカム・シエンキイ (Sporotricum schenckii) 及び水性 遊園(Saprolegnia species)に対して、 並びにハクテリア、例えばエデベロトリンクス・ インシジオサ (Brysipelotrix insidiosa)、葡萄球菌與(Staphylococci)例 えばスタフイロコツカス・ヘモリテイカス (Staphylococcus hemolyticus)及 び連鎖球菌属(Straptococci)、例えば化 議連鎖球菌 (Streptococcus pyogenes) に対して高度に活性であるととがわかつた。その 強力な局部的並びに全身的殺戮列活性の点からみ て、本希明の化合物は歯類及びパクテリアの増殖 を破壊または防止する際の有用な手段となり、便 に併細には、本化合物はかかる微生物にかかされ ている息者の処徴において有効に用いるととがで

特閲昭59-172486 (18) た式(1)の化合物に対して上に述べた如き立体

化学的異性を該中間体及びその銀付加塩に適用するととが明らかである。

式(1)の化合物、式(XI-a-l)の中間体、その設別上許容し得る設付加塩及びその立体化学的異性体型は感頭及びペクテリアを防除する際に有用な裏別である。例えば蚊化合物は広範囲の密頭、例えば犬小胞子歯(Microspotum canis)、クテノミセス・メンタダロフイテス(Cisnomyces mentagrophytes)、程在色白癬菌(Trickophyten rubrum)、フイアロフオラ・ベルコサ(Phialophora verrucosa)、クロプトコツカス・オオボマンス(Cryptococcus neoformans)、カンジェ・トロピカリス(Candida iropi-calis)、第口街カンジェ(Candida albicans)、ケカビ病(Mucor speoies)、

きる。

化合物(1)及び中間体(XI-a-1)の強い般菌剤活性は次の実験で得られたデータによって明らかに示され、とのデータは全ての化合物(I)及び中間体(XI-a-1)の有用な段別剤特性を単に観明するために示したものであり、影響されやすい数生物の範囲に関して成いは式(I)または(XI-a-1)の化合物の範囲に関して、いずれも本発明を限定するものではない。実験オ;ラントにかける際カンジが促の経口処性体重±100gの雌ウイスター(収ister)ラントを用いた。ラントを卵巣剔除し且つ子宮剔除し、3週間の回復後、ゴマ油中のエステラジオールウンデンレート100μgを週上で3週間皮下投与した。かくして誘発させた偽発情を確準体の解像機変によつて調心した。食物

及び水は十分に与えた。サブロー(Sabouraud)

特開昭59-172486 (20)

最少経口投票集を示す。

実験B:ラットにおける膣カンジグ症の局部的処

体重士100gの雌ウイスターラントを用いた。ラントを卵果剔除し且つ子官剔除し、3週間の回復後、ゴマ油中のエステラネジオールウンデシレート100g号を遡1回として3週間皮下投与した。かくして酵免させた偽発情を腹蛮球標本の類侵機検査によつて調節した。食物及び水は十分に与えた。サブロー肉汁中にて37℃で48時間培養し、そして塩水で希釈した鵞口瘡コンジが細胞8×10。個をラントの隨内に感染させた。感染日は誘発させた微発情の微狭の出現に応じて、外科手術は、+25乃至+33日に変えた。

試験薬剤を感染の3日後から出発して、1日2 回として3日間局部的に投与した。各実験に対して、線塞処置した対照動物を加えた。その結果を

内計中にて37℃で48時間培養し、そし塩水で

格駅した海口振力ンジメ細複8×10°個をラットの離内に感染させた。感染日は酵焼させた偽発情の微質の出現に応じて、外科手術後、+85日乃至+32日に変えた。試験薬剤を感染の3日後から出発して、1日1回として3日間通口的に投与した。各実験に対して、偽薬処置した対照動物を加えた。その結果を感染の数日後に、確弦体標本を無関の場がで採集して査定した。との結構を

本を無関の場がで採集して査定した。との結構を

本を無関の場がで採集して査定した。との結構を

本を無関の場がで採集して査定した。との結構を

本を無関の場がで採集して査定した。との結構を

本を無関の場がで採集して査定した。との結構を

なトリ皿中のサブロー内計中に入れ、37℃で

48時間培養した。均口億カンジメの増殖が起こらぬ場合、即ら動物が実験終了時に燃性である際には、これは裏側投与によるものであり、その埋由は協裏処置した対限動物にかいては戻して整性を生じぬためである。

無1、1及び1長中の最初の縦列は感染の14 日後に活性を確かめた試験準制の取/短における

感染の数日後に、聴逸抹標本を無慮の結構で採集 して査定した。との結構をペトリ皿中のサブロー 肉汁中に入れ、3 1℃で4 8時間培養した。 崎口 信カンショの増殖が起こらぬ場合、即ち動物が実 験料了時に階性である際には、これは寒剤投与に するものであり、その理由は偽薬処體した対照動 物においては決して監性を生じぬためである。

・第1、■及び■吸中の第二の錠列は採剤の域優の前部投与の7日優に活性を維かめた試験薬剤の 最少濃度を示す。

寒嗽C:モルモツトにおける犬小孢子歯の紙口処

. 16

成体のアルビノ(Albino)モルモツトをその背を刈り込みによつて用意し、3mの長さで5本様にかき傷をつけて風切した皮ふに犬小胞子歯(菌株RV14314)を感染させた。動物を個々に針金の網かどに入れ、食物及び水を十分に与

えた。試験採剤を感染の24時間前から出発して、 1日1回として14日間経口的に投与した。各実験に対して、偽美処難した対照動物を加えた。

感染の 8 1 日後に、皮 かの顕微鏡検査並びに適 当なパクテリアの抗生物質及び超弱汚染を除去す るための適当な薬剤からなるサブロー寒天培地上 で培養することによつて、動物を評価した。

第1、1及び1級中の第二級列は病変が移められず且つ培養増殖がない民級薬剤のマノ短における微少級口投棄量を示す。

実験D:モルモットにおける犬小胞子菌の局部的

処業

成体のアルビノ・モルモットをその背を刈り込みによつて用意し、3mの長さで5本様にかき傷をつけて気切した皮本に大小胞子歯(電味RV14314)を感染させた。助物を悩々に針金の網かどに入れ、食物及び水を十分に与えた。試験薬

利を感染の3日袋から出発して、1日1回として 14日間局部的に投与した。各実験に対して、偽 業処盤した対限動物を加えた。

感染の21日後に、皮ふの類像領域変並びに適当なパクテリアの抗生物質及び重熱汚染を除去するための適当な薬剤からなるサブロー寒天培地上で培養するととによつて、動物を評価した。

第1、I及びI要中の第四級列は、病変が認め られず且つ培養増殖がない試験薬剤の最少優度を 示す。

痛!、『及び『襲中に示した化合物は説明のためのものであり、本ி明の範囲を限定する象図はない。



第1条

							てかける	45 1 20	
化合物	Q	x	В	A	R1	雄ガン	ジタ症 最少局部 的 最 度 (%)	大小 E	数少局部 数少局部 的 養 度 (%)
1420	H	0	CH ₂	CH:	$C_{\bullet}H_{\bullet}$	1. 2 5	0. 1	< 2 5	0.3
148 /	V	O	CH.	CH ₂	CH _a	2. 5	0. 1	8 ·	0.25
144 A	¥	0	CH ₂	C H :	C & Hs	. 1.0	0.068	L 5	≥ 0. 5
1 4 5 A	1	0	C H t	C H z	n . C , H ,	· · -	0081	L O	0.28
1 4 6 A	f	0	CH ₂	C ut	n . C . H,	2.0	0.081	L 5	0.25

持周昭59-172486 (22)

147 N O CH.	C H z	i.C.H.	_	0.125	L S	Q. 2 B
148 N O CH	CH.	C ₂ H ₄ (C H ₄) C H	1.25	0.031	0. 5	0.25
141 N O CH2	CH,	(C : H :) : C H	2.5	0.05	2.5	0.125
150 N O CH ₂	CH ₂	CaH, (CH,) CHCH	2.5	0.08	a 6 8	0.1 2 5
181 N U CH:	CH:	i. C. H.	2. 5	0.05	1 0	0. 2 5
152 N O CH:	CH:	* . C . H . (C H .) C H	1. 2 5	0.08.1	2 5	Q 1 2 5
119 CH S CH:	C H t	C , H ,	_	0.125	1. 2 6	0.25
1 2 0 CH S CH;	C H :	.C. H₁	1. 2 5	0.1 2 - 5	1. 2 5	0. 2 8
1 5 8 CH O CH2	CH.	C ₂ H ₃ (CH ₃) CH	L 2 5	0.03	2. 5	0. 5
1 5 7 CH - 5 CH;	CH ₂	6 . C . H .	_	0. 5	5	< 0.5
1 5 5 CH S CH:	CH.	CRH, (CHa) CH	_	< 0. 5	5	0.068
1 2 1 N S CH2	CH ₂	$C_{\bullet}H_{\bullet}$	2 5	0.0 5	10	0. 1
1 2 2 N S CH ₁	C H ₂	C = H = (C H =) C H	2. 5	0.05	1. 2 5	O. 1
1 2 3 CH 5 CH1	CH:	6 . C . H . 1	-	-	8	-
1 2 4 CH S CH 2	CH:	n . C 4 H .	2.5	0. 1 2 5	1. L 2 5	0.5
125 N S CH _t	CH,	n . C . H .	-	0.1 2 5	L 2 5	0. 2 5

1 8 8	N	s	C H :	C H t	C . H .	=	0. 8	1 2 5	0. 1
1 2 7	C H	s	C Hz	CH:	CH _s	2.5	0.25	5	< a 5
1 2 8	N	5	C H _t	C H t	. C . H •	_	0.125	< 2 5	0. 5
129	С Я	S	CH ₂	CH t	n.C.H.	.=	0.1 2 5	5	0. 2 5
1 8 0	N	5	C H t	CH:	n . C 1 H 11	-	0.25	< 2. 5	0. 2 5
1 1 8	N	s	C H t	C H 2	CH ₃	2 6	< 0.1 8 8	< 2.5	< 0. 5
1 3 1	C H	s	C H .	C H s	n . C , H 11	1 0	0. 5	5	0. 5
1 8 2	C H	s	CH ₂	C H z	(CrHs) + CB	10	0. 5	1 0	< 0. 8
1 3 3	C H-	s	C H t	C H :	CtH = (CH =) CHCHt	-	-	< 1 0	

類 I 数 (統名)

$$\begin{array}{c|c}
C H_1 - C \\
C H_2 - C \\
C H_3 - C \\
C H_4 - C \\
C H_4 - C \\
C H_5 - C \\
C H_7 - C \\
C H_8 - C \\
C H_8 - C \\
C H_9 -$$

					•	ラットN 残カン		犬小胞	图察政
化合物	Q	x	В	A	z	最少級ロ 投 楽 量 サノロ	最少周部 的 最 底 (%)	最少経口 投 楽 量 中/19	最少局部 的 機 度 %
5 8	₩ .	s	CH	C H	N-C:H:	-	_	1 0	0.5
5 4	C H	5	C B	CH	$N-C_RH_B$			1 0	0.125
1 6 8	C H	S	CHOCH:	C Hz	N-CH,	_	L.S	2.5	0.125
5 2	C H	S	C R	C #	$N-CH_{\bullet}$	_	_	2.5	0. 5
5 8	N	S	C B	C H	$N-CH_{4}$	2.5	-	1 0	0. 5

C H	s	C H	C H	N-CH-C2H, CH,	-	-	1 0	Q 8
N	5	C H	CH	N- i. C. H.		0. 5	2 6	0.12
C H	s	CH	C H	N- i.C.H.			1 0	0. 5
N	s	C H	N.	N-CH ₅	-		2. 5	0. 5
N	s	CHOCH.	СH.	N-CH ₂ C ₄ H ₃	-	0. 5	2. 5	_
C H	s	CHOCH,	CH:	$N-C_{\bullet}H_{\bullet}$	٠ 🛶	0. 5	0.63	0.18
N	s	CHOCH:	C H ₂	N-CH _s	2.5	0. 2 5	L 2 5	I S
C H	s	CHOCH,	C A ₂ /プタノール	N-СИ (СИ _в) С _т И _в	2.5	- ·	2.5	0.12
N	s	C H z	C H s	$N-C_4H_4$	2.5	- .	2.5	0.1 2
N	o	CH _z	C H *	N-C ₆ B ₆	-	0. 5	2.5	0.12
N	s	CHOCH,	C H _t	N-C2H5	-	0.12	8 < 0.68	0.1.2
N	S	CHOCH.	C B t	N	2. 5	0.12	5 < 0.63	0.1 2
N	. S	CH_1-C	H ₂ CH ₂	N-C+H+	_	1, 2 5	· –	_
N	s	C H 2 C H	7 2 - C H 2	$N-C_{2}B_{2}$	<u>-</u> ·	0. B	2 5	0. 5
C H	S	C H 1 - C L	$H_1 - CH_2$	$N-C_{\pm}H_{\pm}$	_	-	2.5	0.5
	N CH N CH N K K K N N N N N N N N N N N N N N N N	N S C H S N S C H S N S C H S N S C H S N S N S N S N S N S	CH S CH N S CH N S CHOCH CH S CHOCH CH S CHOCH CH S CHOCH CH S CHOCH N S CH N S CHC N S CHC N S CHCCH N S CHCCH	N S CH CH CH S CH CH N S CH N N S CHOCH, CH, N S CHOCH, CH, CH S CHOCH, CH, CH S CHOCH, CH, CH CH, CH CH, CH CH, CH CH, CH,	CH	CH N S CH CH N N C C C C C C C C	CH	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

特間昭59-172486 (24)

174 CH S	сносн.	CH ₂	$N-4$. $C + H_{\tau}$	-	0. 5	€ 2 5	≪ L 2 5
140 CH S	C H t	CB _t	$N-C_{\Phi}H_{\Phi}$	_	-	< 2.8	< 0.125

86 I C

$$\begin{array}{c|c}
 & C & \\
 &$$

					· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	~.			
							Carける ジャ症	大小脑	葡腐杂
化合物	Q	x	В	А	RL	並少経口 投 架 景 弯/kg	级少局部 的 機 度 (%)	裁少経口 投 楽 市 四/8	数少局就 的 機 度 (%)
6 O	C H	0	C = 0	CH:	C ₁ H ₁	2.5	0. 1	6	0.5
5	N	o	c = 0	C H z	C H s	2.5	0.05		-
5	N	o	C = 0	C H ₂	i.C. H.	L 2 5	0. O B	1 0	0.25
2 5	C H	0	C = 0	CH:	C . H .	L 2 5	0.05	5	0.25
. 4	C H	o	C = 0	CH ₂	CH,	- '	0.06		-
8	N	O	C = 0	C H z	n.C4 H 9	. 0. 8 1	0.0-6	1 0	0.1 2 2

持開昭59-172486 (25)

	, 0	C = 0	CH ₂	n . C . H .	L 2 5	0.08	5	0.125
10 0	B O	C = O	C Hz	n . C , H ,	0.68	0.06	1.25	0.2 8
1.1 N	0	C=0	CH:	C t B t	2	0.03	-	0.25
1 2 C	H O	C = 0	CH,	* . C 4 H .	2. 5	Q 1	8	0. 5
152 N	O	C II t	C H 2	n.C.H. (CH.) CH	1.25	0.0 8 1	2. 5	0.125
2 9 C	H O	CH.	C = 0	i.C, H,	_	0.1 2 5	L. 2 5	0.25
3 0 N	0	C II t	C = 0	n . C ₄ H _{v.}	_	a. 5	0.81	0.1
-8 1 C	H O	C H a	C = 0	C , H ,	2.5	0. 2 5	1. 2 5	0. 2 5
3 2 N	0	C H t	C == U	C , H ,	_	0. 5	_	0.1
8 8 N	O	С П 2	C = 0	n . C , H ,	2.5	_	_	0. 25
8 4 C	B O	CR.	$C \Rightarrow 0$	n . C , H ,	-,	_		0. 2 5
2 6 N	0	CH ₂	C = O	C H a	_	_	_	0.25
27 C	н о	C H 2	C == 0	C H a	0.16	0.1 2 5	L 2 5	Q. 5
8 6 N	0	CH _z	CH,	C . H .	L 2 5	< 0.5	L 2 5	0.1
37 C	E O	C H ₁	C H t	C , H,	_	0.125	1. 2. 5	0.06
156 C	H .Ş.	C Ht	C H :	1. C. H.	2.5	- «	(10	0.85

			С.Н., С.Н.,	CH _z	$\pi \cdot C_4H_6$ $C_2H_4 (CH_2) CH$	2. 5	Q. 5 Q. 5	1. 2 5	0.1
			CH ₂	CB.	n.C.H.	L 2 5	0.03	— 0. в	0.08
4 0	C H	v	CH ₁	CH ₁	n . C , B ,	2.5	0.125	L 2 5	0. 5
4 1	C H	o ·	CH ₁	C Ha	6 . C . H .	2.5	0. 5	1. 2 5	0.25
4 2	N	0	CH:	C H ₄	6 . C , H ,	2.5	0.06	< 0.68	0.128
1 8	N	0	C = 0	CH ₂ CH	H	_	< 0.1 2 5	1 0	-
1 4	N	O	C = 0	(C H a) a C	H		0. 2 5	5	0. 5
3 5	N .	0	C H ,	CH ₂	CH ₁	-	€0.125	< 1 0	< a. s
4 8	C H	0	C H a	CH ₂	CH:	≪ 2.5	€ 0. 1 2 5	2.5	0. 5
4 4	N	O	C H z	CH ₂	n . C 4 H 0		0.1	2. 5	0.06



						ラットK 親カン		大小駒	图尽杂
化合物	Q	x	В	A	z	我少岐口 投 聚 景 考/14	量少局部的 最 度 (%)	放少経口 投 楽 蒙 叫/lq	裁少局部的 接 底 (%)
1 1 1	N	0	CO	N-4.C.B.	N- n. C , B .	_	0. 5	-	0. 5
1 1 2	N	0	co	N-m.C4B.	N-m. C. H.	2. 5	0. 5	-	-
1 1 3	C H	0	co	N-CH,	N-CHs	2. 5	-	1 0	
6 8	C H	0	CO	CH (CHs)	N-CH.	_	0. 1 2 5	1 0	-
6 9	N	0	co	C (CH ₁) 1	N - C = H +	2. 5	0.125	2.5	
7 a	N	v	c o	C (CH:):	$N-i.C_4H_7$	2. 5	0.063	L 2 5	0.125
7 1	N	o	c o	C (CH ₀) t	N-CH.	2. 5	0.06,8	2.6	0. 5
78	N	0	CO	C (CH;);	$N-n \cdot C_4 H_0$	' L 2 5	_	_	-
3	C H	0.	co	C (CH ₃) 2	N B	2.5	Q. 5	2.5	0. 5
7 4	C H	o	co	C (CH _B) *	N - C H a	2.5	0. 5	2.5	0. 5
	СИ		co	C (CH ₂) 2	N-C: H:	_	0. 5	2.5	0. 5
	C H		co	C (CH _a):	N-n.C. H.	2.5	0. 5	2.5	0.18
	СН		co	C (CH ₁) :	N-4.C. H.	_	0. 5	2. 5	0.128
	СН		co	C (CH ₂) :	N-n.C. H.	-	0. 5	2.5	0.1 2 1
163		•		C H ₂ C H ₃	$N-C_2H_0$	_	Q. B	< 1 0	-
200			co	co	$N-n$. C_4H_0	-	_	1 0	0. 5
199			co	CO	N - i . C , H ,	_`		€10	0. 5
1 8 8		U	CU	co	N-CH,	-	_	1 0	0, 5
184		o	cυ	cu	$N-C_1H_1$	2. 5	0.5	1 0	0. 5
	N	o	co	CH (CH ₈)	U	_	0. 5	1 0	0. 5
		· 0	co	C - (CH ₁) ,	0	ਜ਼	€ 1.2 5	_	0. 5
185	N	0	co	cu (cui,	N-B.C.H.	-	0.5	. 1 0	0. 5

特周昭59-172486(27)

	1	8 6	N	O	c o	c o	$N-i.C.H_{\tau}$		<. -	€ 2 5	€0.125
1		7 9	C II	0	c o	C (CH.):	N- (CH;) 0-C;H;	-	0.5	< 2 5	< 0.1 2 5
l	1	8 0	C H	0	CO	C (C H 2) :	N-(CH;):-0CH;	-	Q. 5	€ 2 5	0. 8
	1 (8 1	N	O	CO	CO	$N-n$ C_4H_0	_	_	1 0	0.5
	1	8 7	C H	Ø	co.	c o	$N-i.C_4H_0$	-	Q 5	1 0	_
	(8 1	CH	O	CO	C (CH,)	N-(CH1) 0-C+H1	_	0. 5	_	0. 5
	1 8	9	N	o	c o	CO	$N-n \cdot C_3 H_{13}$	-	_	≼ 10	_
	8	3 2	C II	0	CO	C (CH ₁) ₁	$N = (CB_2)_2 O = i . C_2 B_2$	_	_	€10	€0.5
	8	3	C H	0	CH	C (C H .) .	$N-i$. C_4B_4	· 	€ 0. 5	€10	_
	1	7	CH	0	CO	C (C H a) 2	O			≰10	€ 0. 5
	1 8	0	C H	o	c o	co	$N-n$. C_3 \mathcal{U}_1	_	_	≤ 1 0	€ 0. 5
	8	4	C H	0	c o	C { C H z } ;	$N-n$. C_0H_{11}	-	> 0. 5	€10	€ 0. 8
	8	5	·N	0	CO	C (C H ,) ,	N-CH: OCH:	< 2.5	€ Q 5	€ 10	€ 0. 5
	1 9	1	N	O	CO	CO	$N-i$. $C_{5}H_{11}$	-	_	-	€ a. s
	3	9	C B	Ü	<i>c o</i>	CH (CHa)	0	-	€ 0. 5 :	€ 1 0	€.0. 8
1							•				

								•	
8 6	CH	0	c o	C (C H ₂) _t	N-CH-C ₂ H ₀ (CH ₂)	-	€ 0. 5	€ 1 0	€ 0. 8
8 7	C H	U	c o	C (C B 1) ,	N-CH-C ₂ H ₄ (CH ₂)	-	€ 0. 5	€ 1 0.	€ 0. 5
8 8	C H	0	CO	C (C H .) .	$N-4$. C_3H_{13}			< 1 0	€0.5
8 0	C H	0	co	C (CH ₃) t	$N-CH_{2}-\langle$	-	€ 0. 8	€10	€ 0. 5
9 2	C H	0	c o	C (C H 1) 1	NCB _t CH=CH ₁	-	≪ Q 5	≼ 1 0	€ 0. 5
192	C H	O	c o	CO	$N-i \cdot C_{i} H_{ii}$	_	-	≼ 10	< 0.5
193	C H	0	c o	CO	$N-t \cdot C_4 B_4$	_	_	< 1 0	€ 0. 5
9 4	N	O	C 0 ·	C (CH ₂) ₂	N- (CH2) 1-0 C2H2	-	€ 0, 5	€ 1 0	
9 1	*	O	CO	C (C H =) :	$H - (CH_2)_2 - O - i$.	€ 2.5	€ 0. 5	≼ 10	€ à s

旗 I 袋 (税色)

$$\begin{array}{c|c}
CH, -C \\
CH, -C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R'' \\
CH, -C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
N \\
-N \\
-N \\
-N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
N \\
-R^1
\end{array}$$

							ラット的 晩 カン		大小殷	肉感兴
化合物	Q	x	В	1	R1	· R', R"	故少経口 投 祭 量 呵/kg	增少局部 的 碘 度 (%)	数少雌口 投 楽 量 マノな	數少周報的 磯 度 (%)
194	C H	v	co	c o	- C H - C, H,	2 , 4-Cl.	_		€10	_
1 9 5	C H	0	c o	CU	n . C , H , 1	2,4-612	-	-	€ 1 D	€ 0. 5
4 5	N	0	C B t	CH.	n . C . H .	4-01	1. 2 5	0.031	1.25	0. 1 2 5
4 6	N	o	CB ₂	C H ₁	n . C . H T	2-Br , 4-Cl	2.5	0.1.2 5	0.68	€ 0. 1 2 5
4 7	C H	O	C H R	C H ₃	ж . С в И _Т	4 — P	-	0. 5		0. 5

1	4 8 N	o	CH,	C H •	n . C , H ,	2 - C l	-	< 0.1 8 5	2.5	0. 5
Ì	4 8 N	0	C Hz	CH:	n.G. H.	4 — BT	-	Q. L 2 5	2 5	0. 5

耶 Ⅱ 表 (晩き)

$$CH_{\bullet} = C$$

							Cかける ジメ症	犬小鹿	器感染
化合物	q	х	В		R1	歳少経口 投 楽 量 マノロ	最少周部 的 義 度 (%)	数少柱口 投 楽 強 可/kg	数少局征的 微 度 (%)
106	С В	0	C = O	N-C + H +	$C_{\bullet}H_{\bullet}$	_	0. 5	2. 5	0. 2 5
107	C B	0	C = 0	$N-n \cdot C_3 H_7$	# . C . H .	î. 2 5	0. 2 5	2.5	0. 5
108	N	0	C = U	$N \leftarrow C \cdot H_0$	C.H.	2.5	0.0.6	1 0	0.85
109	N	0	C = 0	N-CH .	CH .	2.5	0.1	-	0. 2 5
110	C H	0	C = 0	N-n.C.H.	n . C . H .	. 2.5	0. 5	2.5	0. 5

111 N	0 C=0	$N-n \cdot C_1H_7$	n . C . H .	2 5	0.1.25	1.0	0. 2 5
112 N	C = 0	$N-n \cdot C_{+}H_{+}$	n. C 4 H +	L 2 5	0.2 6	_	-
118 CH (O C=0	N-CH _a	CB	1. 2 5	0. 5	8	0. 5

第 10 数

$$\begin{array}{c|c}
C H_1 - C \\
C H_2 - C \\
C H_3 - C \\
C H_4 - C \\
C H_4 - C \\
C H_5 - C \\
C H_7 -$$

ra は指示せぬ場合には水果である

						たかける ジ ダ 定	犬小脂	超感染
中阻体 Ma	Q	x	Z1	R*	数少続口 投 楽 量 キノロ	最少局部 的 級 近 (%)	最少経口 投 楽 量 呵/kg	最少局部 的 歲 度 (%)
1 5 2	C H	0	o	C H 2	1. 0	< 0. 5	< 1 0	≤ 0 2 5
1 5 3	C H	0	o	C ₁ H ₀	_		-	< 0.5
1 5 6	C H	s .	N H	CH ₅	2.5	_	_	-
1 5 8	C H	0	N H	CH,	2. 5	_	_	
1 5 4	N	U	O	C , H,	2. 5	_	_	_

			•	•	·			•
8	C H	o	o ·	C . H .	2. 5	_	-	
1 5 5	N	O	<i>u</i> .	C H _s	< 0.68	< 0. 1 2 5		€ 0. 5
1	N	0	o	C . H .	2. 5	-	~	~ 0.5
1 5 9	N	o	N B	С И .	2.5	-	-	≥ 0. 5
1 6 0	N -	0	N H	C, H,		-	< 1 0	~ 0. 5
161	C H	o	NH	C 2 H 4	2 5	-	5	_
157	C B	0	NH	n. C , H ,	2. 5	< 0.1 2 5	~10	€ 0.5
162	N	0	N H	n. C . H .	_	< 0.1 2 5	~-5	€ 0. 5
106	N	o	N H	(CH,O), CH-CH,		< 0.8	< 1 0	· -
8 6	C H	o	N-C: H.	CH,CH,OH	_	≤ a. s	8	~ @ 5
8 7	N	o	$N-C_{\pi}H_{\pi}$	CH ₂ CH ₂ OH		~0188	~10	_
8 5	N	o	N-CH,	CH ₂ CH ₂ OH	-	-	-	~ 0. 5
100	C H	o	N- n . C 4 H 4	CH, CH, OH	2. 5	O. 2	1. 2	5 0.4
101	C H	o .	$N-n \cdot C_1B_T$	CH & CH & OH	_	0. 2 5	5	0. 2 8
8 8	N	0	$N-u$. $C = H_{\pi}$	CH, CH, OH	<u> </u>	40185	. 5	- '
8 9	N	ø.	$N-n \cdot C_4H_0$	C H 2 C H 2 O H	-	0.25	1. 2	5 0.2 5

特間昭59-172486 (81)

9 0	₩ .	0	$N-6.C_{1}B_{7}$	CH _t CH _t OB		0. 2 5	1 0	-
9 1	N	o ·	N-CH (CHs) CtHs	CH 2 CH 2 OH	-	0. 2 5	-	-
9 2	N	o	$N-i \cdot C_4 H_{\Phi}$	CH CH OH	-	O. L 2 5	5	-
9 8	N	0 .	$N-i$, C_0H_{11}	CH, CH, OH	2. 5	0.125	5	~0.5
9 4	N	U	N - C H 2 C H C 2 H 5 C H 2	CH ₁ CH ₁ OH	-	0.063	1 O	0. 2 5
9.5	N	o	N-CH (C,H,)	CH _z CH _z OH	-	< 0. 8	-	~ a s
9 8	N	0	$N-n$, C_BH_{11}	CH _z CH ₄ OH	2. 5	0.1 2 5	1.2	5 0.25
9 6	N	0	N - C H (C H) n . C , H ,	CH _t CH _t OH	≥ 2 5	0.1 2 5	5	0.25
110	C H	s	N-CH (CH) CTH	CH ₁ CH ₁ OH	. —	€ 0.1 2 5	5	~ 0. 5
109	C H	5	$N-C_*H_*$	CH ₂ CB ₂ OH	2. 5	0.1 2 5	. L 8 4	5 0.25
112	C H	s	$N-4$, $C + B_{\gamma}$	CH ₁ CH ₂ OH		0. L 2 5	2.5	-
118	CH	s -	N n . C . H .	CH ₁ CH ₂ OH	_	€0.1 8 5	L. S. 5	3 0.5
3	N	O	0	$C_{\bullet}H_{\bullet}$ $\tau_{\alpha}=CH_{\bullet}$	-	_	~ i 0	0. 5
111	C H	s .	$N-i \cdot C_1 H_{11}$	CH	~ 2 5	0.5	5	≥ a. s
115	N	s	$N-C_2H_4$	CH ₁ CH ₁ OH	> 2 5	0.25	2.5	0.25

1 1 6	N	S	$N-CH(CH_0)C_2H_0$	CB C B O H	L 2 5	€0185	8	~ 0. 5
117	C H	s	$N-n \cdot C_4 R_9$	CH ₂ CH ₂ OH	2.5	≥ 0. 8	5	0.2
118	N ·	S	H- % . C : H ,	CH ₂ CH ₂ OH	-	0. 2 5	L 2 5	0.25
103	N	0	N-C , H ,	CH, CH, OH	2.5	Q. 5	_	_
120	C H	S	N-CH	CH_1CH_2OH	-	€ 0. 8	-	-
121	N	5	$N-n \cdot C_B B_{11}$	C H 2 C H 2 O B	-	€ 0.1 2 5	2.5	-
2 3	C H	S	$N-n \cdot C \cdot H_{11}$	CH ₁ CH ₁ OH	_	< 0.8	5	0. 5
24	N	5	N-CH.	CH ₁ CH ₁ OH	-	0.126	≽ι 0	> 0. 5
2.5	C H	s	N-CH (CHH)	CH2CH2OH		> 0. 5	5	~ a s
2 7	N	s	$N-CH(C_1H_1)$	C H , C H , O H	5	0.28	5	~ 0. 5
2 6	N	s .	$R = \pi \cdot C_4 \dot{B}_{\bullet}$	CH, CH, OH	< 1 0	0.25	< 1 0	< 0. 5
4 8	N	S	$N-CH_2C_4H_3$	$CH_1CH(OCH_1)_2$	-	0. 5	1 0	0. 5
4 8	C H	S	$N-C_2H_1$	C H 2 C H (O C H 1) 2	-	0. 5	2.5	0. 5
4.1	C H	S	N - C H .	CH = CH (OCH =) =	-	0. 8	2. 5	0.1.1
4 0	N	S	N-C: H.	(CH ₂) , NHC , H ,		0. 5	1 0	_
. 4.4	C H	5	N - C H - C , H , 1 C H ,	CH ₂ CH (OCH ₂);	-	Q. 5	1 0	0.8

特開昭59-172486 (32)

1 4 5	Ņ	5	N-CH,	C H 2 C H (O C H 2) 2		0.5	2. 5	0. 5
1 4 6	N	s	N - C : E :	CHaCH (OCHa) a	2.5	0.2 6	1. 2 5	0.125
147	C H	s	$N-4.C_4H_7$	C B = C H (O C H =) =	_	0, 5	-	0. 5
149	N	\$	N-1.C.H.	C H , C H (O C H ,) ;	-	0. 5	2. 5	0. 5
1 3 3	C H	s	N-C 1H 1	(C H ,) , O H	· –	-	2. 5	_
182	C H	U	$N-i \cdot C_2H_7$	Н	· ·	0. 5	2 5	
1 8 4	N	s	$N-i.C_4H_0$	(C H ,) , O H	_	0, 5	1 0	0. 5
1 3 5	C II	s	N-4.C4H,	(CH ₂),OH	2. 5	<u>-</u> `	1 0	_
181	N	o	N- i . C. H.	#	2.5	≼ L 2 6	. 6 2 5	0. 5
179	СН	o	N- i.C.B.	Æ	· –	€ a. s	€10	_
177	N	o	N- i. C. H.	Н	_	< a1 8 8	. –	-
175	N .	0	N-1.C.H.	H	, –		-	€ 0.5
174	N	o	N-CRC _z H,	B	-	-	-	€ 0. 5
			CB.	• •			•	
173	C B	o	$N-t$. C_4H_{\bullet}	#	2. 5	~	. –	€ 0. 5
172	С Н	0	$N-n \cdot C_3H_{11}$	Ħ	_	-	-	€ 0. 5

171	C H	O	N-1.C.H.	H		< 2. 5	-		< 0.5
169	C H	o _	$N-(4-CH_3-C_4H_4)$	Ħ				< 1 0	_

特周昭59-172486 (33)

抗菌類及び抗パクテリア特性の観点においては、 本森明は解修成いは関体、半道体もしくは液体の 希釈到または担体の活性成分として式(1)、 (x1 - a - 1)の化合物、その取付加塩または その立体化学的異性体からなる価値ある組成物を 提供し、そして加えて、本発明はかかる化合物 (I)、(XE)またはその塩の抗菌類または抗 パクテリアの有効量の使用によつて、崩潰または パクテリア増殖を防除する効果的な方法を提供す る。適当な損体との混合物において、単独でまた は他の治療的活性成分との配合物として、活性化 合物())または(XI-G-1)の何効量を含 んでなる抗関類及び抗パクテリア組成物は投与の 適常経路に対して普強の製薬学的方法に従つて容 易に必造するととができる。好ましい組成物は投 与単位当り適当な担体との混合物として活性成分 の有効量を含んでなる役与単位形態である。単位

投媒量当りの活性成分の量は広範囲に変えることができるが、活性成分約1万至約50m、株に約10万至約280mからなる投与単位が好ましい。

本発明の裏側組成物を製造するために、活性成分として塩基または酸付加塩型における特定の化合物またはその複数の数質剤的有効量を製薬学的に許容し得る担体との十分な及混合物として配合する。との担体は投与に望まれる鋼製物の形態に応じて、程々な形態をとるととができる。とれらの媒剤組成物は好ましくは経口、肛門部または非経過的住射に適する一体となつた投棄量が望ましい。例えば経口投与形態における組成物を製造する際に、普通の製薬学的媒質、例えば経過液、シロップ、エリキシル及び軽額の知き独口用液体與製物の場合には、水、クリコール、他、アルコール等・物剤、丸剤、カプセル剤及び製剤の場合に

は固体の担体、例えば最粉、糖、カナリン、潤滑 別、結合剤、崩壊剤等のいずれかを用いることが できる。投与の容易さの埋由により、錠剤及びカ アセル剤が最も有利な軽口投与単位形態であり、 との場合、明らかに固体の裂壊学的担体を用いる。 非経口用組成物に対しては、担体は通常、少なく とも大部分にかいて、無慮の水からなるが、他の 成分、例えば塩水溶液、タルコース溶液を放ったは塩 水及びタルコース溶液の混合物からなる担体を放 組成物の製造に用いることができる。また注射用 機構を製造することができる。また注射用 機体担体、腫瘍剤等を用いることができる。水性 組成物を製造する際に、式(1)の微付加塩が、 対応する塩基型よりも水に対する溶解度が大きい ために、明らかにより適している。

投与の容易さ及び投票量の均一性のために、投 与単位形態において上記の素剤組成物を陶製物化 するととが特に有利である。本明細書及び忝付の 特許病求の範囲に用いた如き投与単位形態とは一体となつた投棄量として適する物理的に分離した 単位を示し、各単位は必要な製薬学的担体との配 合物として、所謂の治療効果を生じるように針算 された活性成分のあらかじめ必められた値を含有 する。かかる投与単位形態の例は疑剤(刻み目を つけたまたは破棄された錠剤も含む)、カプセル 刷、丸剤、粉剤包装、ウェーハー、往射部液また は懸凋液、茶さじ一杯分、大さじ一杯分等、及び その分けた倍量である。投与単位当りの活性成分 の量は約0.2.5 可乃至約1.0.0 可、好ましくは約0.5 乃至約2.0 可である。

次の調製物は本発明に従い、動物及び人間の患者に会身的または局部的投与に適する投与単位形態における酸カンジョ症の処置に対する代表的な 組成物を例証するものである。

特開昭59-172486(34)

経口用ドロップ: 1 配当りシス・1・ブチル・3
3・〔4・〔4・〔4・〔4・〔2・〔2・〔2・4・ジクロロフエニル〕・2・〔1ガ・1、2、4・トリアゾル・1・イルメチル〕・1、3・ジオキソラン・4・イル〕メトキン〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕フエニル〕・3、4・イミダゾリジンジオン〔4・1、) 10 つからたる経口用ドロップを次の組成物から調製した。

A. I. : 5009
2 - ヒドロキシアロパナン酸 0.58
ナトリウムサクカリン 17508
ココア風味剤 258
精製水 258
ポリエテレングリコール、508
十分な量

イ、I、を 8 0 ~ 8 0 ℃でを - ヒドロキシアロ パノン増及びポリエテレングリコール 1.5 4 化鉄

4 - ヒドロキン安息香酸メチル 3 8 8 4 - ヒドロキン安息香酸プロピル 4 8 住射用水、20 8 にするために 十分女景

4 ~ ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピルを 排酵している注射用水約10%に溶解した。約 50℃に冷却後、提拌しながら2,3 ~ ジヒドロ キシブタンジオイン酸、その後に A. I. を加え た。この溶液を整温に冷却し、20%にするため に十分な量の注射用水を補足した。この溶液を炉 過によつて散菌し(U.S.P.XVI p.81) そして適当な容器に充壊した。

並口用格弦: 茶さじ一杯(5 ml) 当りシス-1
- [4-[4-[4-[8-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1 H-1,3,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-2-イミダジニル]フエニル]-3-アロピル-2-イミダ

押した。30~40℃に冷却後、ポリエテレンタリコール358を加え、この混合物を十分に撹拌した。次に精製水258中のナトリウムサッカリンの軽弦を加え、攪拌しながらココブ風味剤及び504にするために十分な鮭のポリエテレンタリコールを加えた。生じた磁液を満当な容器に充填した。

<u>注射器液</u>: 1 w当りシス-1-〔4-〔4-〔4-〔(2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-1,2,4-トリアゾル-1-イル メテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メ トキシ]フエニル)-1-ピペラジニル]フエニ ル]-3-プロピル-2-イミメゾリジノン2甲 からなる非縁口唇液20まを次の組成物から講製 した。

A. I. 40g 8,8-ジェドロキシブタンジオイン数まのま

ゾリジノン 5 写からなる謎口用将板 2 0 ℓを次の 組成物から調製した。

A・I・ 208
2,8-ジヒドロキシブタンジオイン機108
ナトリウムサツカリン 408
1,2,8-プロパントリエール 128
ソルピトール10%溶液 38
4-ヒドロキシ安息容酸メテル 98
4-ヒドロキシ安息容酸メテル 18
たいちごエツセンス 2 mm
オジカエツセンス 2 mm
精製水、208にするために 十分交換

4 - ヒドロキシ安息者吸メチル及びプロビルを 物路している精製水 4 水 8 に密解した。 この溶液 3 8 にまず 2 、3 - ジヒドロキシブタンジオイン 破、 その後に 4 · 『 、を溶解した。 後者の溶液を 前者の溶液の残りの部分と合液し、これに 1 、2

特開昭59-172486 (86)

、8-プロパントリオール及びソルビトール酸液を加えた。ナトリウムサツカリンを水 0.5 まに形 解し、きいちご及びすぐりエンセンスを加えた。 使者の軽液を前者の溶液と合液し、30 まにするために十分な量の水を加え、生じた溶液を適当な 容器に充填した。

<u>フイル・被領した</u>検剤: 括性成分として各々
1 0 町のシス・1 - ブテル・3 - [4 - [4 - [4 - [2 - {2 , 4 - シクロロフエエル] - 2 - {1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメナル) - 1 , 3 - ジオキゾン・4 - イル】メトキシ】フエニル】 - 1 - ピペラシエル】フエニル】 - 2 , 4 - イミダゾリジンジオンを含む10,000 個の圧縮した検剤を次の組成物から製造した。

A .	I . ~	10'0 🗲
50	1 — 2	5.7 0 P

穀剤芯の製造:

A・I・、ラクトース及び戦勢の混合物を十分 に低合し、その侵に水約200mmのドデシル値 酸ナトリウム及びポリピニルピロリドンの影液で 遅らせた。この心つた粉末をあるいに渡し、乾燥 し、内びあるいに通した。次に破結晶セルロース 及び水素係加した植物油を加えた。全体を十分に 能合し、そして圧幅して鋭剤にした。

被僚:

変性エタノールで5 W中のメテルセルロースの 溶液にジクロロメタン1 B D W中のエテルセルロ ースの溶液を加えた。次にジクロロメタンで5 W 及び1,2,3-アロペントリオールを加えた。 ポリエテレングリコールを溶液し、ジクロロメタ ンで5 Wに対解した。 後者の軽液を動者の溶液に 加え、次にオクタデカノン酸マクネシウム、ポリ ピコルピロリドン及び掛線した色葉懸得液を加え、 載物 200 g

ポリピニルピロリドン 10 g

[コリドン(Kollidon) K90]

被結晶性セルロース 100 g

[アピセル (Avicel)]

ドデシル硫酸ナトリウム 5 g

水紫癜加した植物油 15 g

[ステロテックス(Steroiex))

被優:

「メトセル (Methodel) 80 MG)
エチルセルロース 58
[エトセル (Binocel) 22 cps)
1,2,3-プロパントリオール 25 ml
ポリエテレンタリコール600 10 Ml
最高した色素腫構成 30 ml
[オパスプレイ (Updapray)
ボ・1-2109)
ポリピニルピロリドン 59
(ポピドン)
オクチデカン後マヂネンウム 28 Ml

金体を均質化した。

かくして得られた混合物によつて錠剤を適当を 装備で被援した。

坐察: 各々3 Wのシス-1-ブチル-3
【4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル]-2-(1H-1,2,4-ドリアゾール-1-イルメチル]-1,3-ジオギンラン
-4-イル]メトギン]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-2,4-イミダンリジンンジオンを含む100個の坐薬を次の組成物から製造した。

特開昭59-172486(38)

555)、800gにする ために 十分な量

4. 1. をポリエテレングリコール 400中の 2.3-ジェドロキシブタンジオイン酸の溶液に 溶解した。最適活性解及びトリグリセリドを共に 溶験した。最著の低合物を前者の溶液と十分に患 合した。かくして得られた混合物を37~38℃ の効能で硬に注ぎ、坐裏に成形した。

気(1)または(x1-α-1)の化合物の段 簡剤の観点にかいて、本発明は式(1)、(x1-α-1)、その製剤上許容し得る彼付加塩また はその立体化学的異性体型の殺菌剤的に有効量を 金倉的または局部的に投与するととによる、関類 及び/またはパクテリアに超因する病気にかかつ ている定温動物にかける缺菌類及びパクテリアの 発育の抑制及び/または除去方法を提供すること が明白である。

以下の実施例は説明するためのものであり、本名

- 1 , 5 - ジェデンラン・4 - イルメトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル]カルパミン嫌フエニル 4 8 部 (8 6 %) を得た i 離点 2 0 & 1 ℃()。

明の範囲を限定するものではない。特記せぬ限り、 全ての部は重量部である。 実 旗 例

4、中間体の製造

突拍例 1

フエニル | - 2 - { 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ ル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン -4 - イル] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラジ ニル] フエニル] カルペミン使フエニル : 酸点 2 1 5 5 T(4)。

穿施例 2

二硫化炭素126部、N,N'-メタンテトライルピス(シクロヘキサンアミン)21部及びピリシン80部の境件され且つ恰却(外俗)された混合物にシス・4・(4・(2・(2・42)ルージクロロフエニル)・2・(1日・イミダブル・1・イルメテル)・1、3・ジオキソラン・4・イルメトキシ)フエニル)・1・ピパラジニル]ペンセンアミン88部を加え、境体をまず外俗中で冷却しながら2時間、次に協議で1時間続けた。2、2'・オキシピスプロピン48部を加え、生成物を結晶させた。このものを炉別し、シリカゲ

ル上で解離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて炉渦によつて精製した。純フラクションを構集し、溶離剤を蒸発させた。残液を 4 - メテル・2 - ペンタノンから結晶させ、シス・1 - [4 - [[2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミダンル・1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジェキンラン・4 - イル]メトキシ]フエニル] - 4 - (4 - イソチェンアナトフエニル) ピペラジン 38 部(61%)を導た;18 5.4 ℃(5)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス-1-〔4-〔〔2-〔2,4-ジクロロフエニル〕-2-〔1ガ-1,2,4-トリアゾル
-1-イルメテル〕-1,3-ジオギソラン-4
-イル〕メトギシ〕フエニル〕-4-〔4-イソ
テオシアナトフエニル〕ピペラジン:厳点1491

°C (9) :

1 - ブチル・8 - (4.-ニトロフエニル) - 2 -イミダンリジノン:酸点 1 3 C O ℃ (10);及び

1 - (4 - ニトロフエエル) - 3 - プロピル - 2 - イミダゾリジノン:酸点 1 2 8 2℃ (1 1)。 製館例 4

2-〔(4-アミノフェニル)アミノ〕酢酸エテル塩酸塩27部、酢酸解水物11部、炭酸水泉ナトリウム0.98部、ジクロロメタン68部及び水50部の協合物を富額で30分間虎搾した。有機相を分離し、水で洗浄し、炉通し、そして蒸発させた。表施を4-メテル-2-ペンタび2,2'-オキンピスプロペンの協合物から結晶させ、3-〔(4-(アセテルアミノ)フェニル〕アミノ〕酢酸エテル1.9部(88%)を停た:酸点11.95℃(12)。

夹烙例 1

1-(4-ニトロフエニル)-2-イミタンリジノン21部、ヨードメタン16部、水酸化カリウム10部及びジメテルスルホギンド200部の混合物を室園で3時間機律した。更にヨードメタン16部及び水酸化カリウム10部を加えた。提择を一夜続けた。反応混合物に水300部を加え、金体を提押した。沈殿した生成物を抑別し、4-メテル-2-ペンタノンから結晶させ、1-メテル-3-(4-ニトロフエニル)-2-イミメンリジノン165部(74%)を得た:磁点2161-2165で(7)。

また同様の方法で次のものを製造した:
1 - エテル - 3 - (4 - ニトロフエニル) - 2 イミダブリジノン: 酸点 1 7 6.8 ℃(6):
1 - (1 - メテルエテル) - 3 - (4 - ニトロフエニル) - 3 - イミダブリジノン: 酸点 1 6 L 7

吳施例 5

2-([4-(アセチルアミノ)フエニル]酢 機エチル28部、1-イソシアナトブタン20部、N、N・ジメチル・4-ピリジンアミン2部及びトリクロロメタン300部の混合物を撹拌し、そして48時間虚流させた。反応混合物を蒸発させ、機衝をジメチルペンセン180部中で8時間撹拌し且つ遺流させた。冷却侵、沈殿した生成物を炉別し、2-プロペノールで洗浄し、N-[4-(3-ブチル・2・4・ジオキソ・1・イミダゾリジニル)フエニル] アセトアミド268部(88%)を得た:離点1928で(13)。また尚機の方法で次のものを製造した:

また同様の方法で次のものを収扱した; N-[4-(8-メテル-2,4-ジオキソ-1 -イミダゾリジニル)フエニル]アセトアミド; 触点2627℃(14);

N-[4-[8-[1-メテルエテル]-2,4

特爾昭59-172486 (88)

- ジオキソ・1 - イミグリジュル]フエニル]ア セトアミド:酸点 2 1 5 ℃ (1 5) ; N - 〔4 - (3 - エテル - 2 , 4 - ジオキソ・1 - イミダブリジニル]フエニル]アセトアミド;

及びN-{4-{2,4-ジオキソ-3-プロピル-1-イミダブリジニル)フエニル]アセトアミド:耐点2128℃(17)。

奖施例 6

越点250.5℃(16);

1-エテル・3-(4-エトロフエエル)-2
-イミダゾリジノン12部、エタノール中のテオフエンの4%的被1部及びメタノール200部の 係合物を木炭に担持させた10%パラジウム触媒 8部と共に常圧及び重観で水素が加した。計算量の水果を映収した後、触媒を炉別し、炉板を蒸発させた。残骸を2,21-オキシビスプロパンから動品させた。失磁物を炉別し、散像し、1-

合物に再解した。 器板を炭酸水素ナトリウム路板で中和し、生成物をトリクロロメタンで抽出した。 抽出板を乾燥し、炉通し、そして蒸発させ、1-(4-アミノフエコル)-3-アロビル-2,4 -イミメソリジンジオン15部(90%)を得た: 機点1332℃(23)。

また同様の方法で次のものを契滑した: 1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - (1 - メテル エテル) - 2 , 4 - イミオゾリジンジオン:触点 109.4℃(24);

1 ~ (4 ~ アミノフエニル) ~ 3 ~メチル~ 2 。 4 ~ イミダゾリジンジオン:触点 2 0 1.5℃ (2 5) :

1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - エテル - 2 。 4 - イミタゾリジンジオン:触点 1 4 9.3℃ (26):及び

1 - (4 - アミノフエニル) - 8 - プナルー2。

(4-アミノフエニル) - 3-エテル-8-イミ メンリンノン (18) 96部 (93%) を得た。

また何様の方法で次のものを報念した:
1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - (1 - メテル
エテル) - 2 - イミダゾリジノン(18);
1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - ブテル - 2 イミダゾリジノン(20);
1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - プロピル - 8
- イミダゾリジノン(21);及び
1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - メテル - 2 イミダゾリジノン(22)。

桌施例 7

N-(4-(2,4-ジオキソ-3-プロピル -1-イミダソリジェル)フェニル]アセトアミド195部及び最温減430部の進合物を5時間 境坪し且つ意況させた。との反応進合物を冷却し、 な歌した生成物をが別し、メタノール及び水の母

4 - イミダゾリジンジオン:磁点1168℃ (27)。

美龄例 8

N・N・ピス(2・クロロエテル)・4・メトキシペンセン丁ミン1 8.5 部、1・(4・丁ミノフエユル)・8・メテル・2・イミダブリジノン1 2.5 部、旋旋水栗ナトリウム1 1 部及び1・ブタノール240部の混合物を24時間境件し且つ 最確させた。冷却後、水100部を加え、全体を 挽拝した。沈厳した生成物を押別し、水及び1・ブタノールで洗浄し、1・〔4・〔4・【4・メトキシフエエル)・1・ピペラジニル〕フエエル〕・3・メテル・2・イミダブリジノン17.5 部(73%)を付た「触点2409・241.0℃(28)。

また同様の方法で次のものを殺遣した: 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフエニル) - 1-

特別昭59-172486 (39)

ピセラジニル] フエニル] - 3 - (1 - メチルエ テル) - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン:磁点 2 1 4 2 ℃ (2 8) : 8 - エチル - 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフ エニル) - 1 - ピセラジニル] フエニル] - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン:個点 2 2 8 0 ℃ (8 0) : 8 - ブチル - 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフ エニル) - 1 - ピセラジニル] フエニル] - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン; 2 0 8 7 ℃ (8 1) : 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフエニル] - 1 - ピセラジニル] フエニル] - 3 - メチル - 2 , 4 - イミダゾリジンジカン; 吸点 2 8 8 7 ℃ (8 2) : 1 - [4 - [4 - [4 - 4 - メトキシフエニル] - 1

(8 2); |1 - (4 - (4 - (4 - メトキシフエニル) - 1 |- ピペラジエル] フエニル] - 3 - プロゼル - 2 |4 - イミボンリジンジオン : 酸麻 2 0 4 8 °C

ピペラジニル】フエニル】カルパミン歳フエニル 5部、〔1(1・メテルエチル)アミノ〕酢燥エ サル8個、N,N-ジメナル・4 - ピリミジンア ・ミン1物及び1,4・ジオキサン100部の混合 物を一夜機拌し且つ量流させた。この温密欲を水 で飽和させ、そして放冷した。との路板を水化住 ぎ、トリクロロメタンで抽出した。抽出板を水で 洗浄し、乾燥し、炉温し、そして蒸発させた。役 値をシリカゲル上で、容額刷としてトリクロロメ メン及びメタノール(98:28 製部)の混合物 を用いて、伊通によつて特製した。伊赦を蒸発さ せ、残骸をメナルペンセンから結晶させ、8-[4 ~ [4 ~ (4 ~ メトキシフエニル) ~ 1 ~ ピ ペラジニル]フェニル]・1-(1-メチルエチ ル) - 2 , 4 - イミタゾリジンジオン 3.7部 (73%)を得た; (0 2 1 9 3 7℃ (3 8)。

(4 - (4 - (4 - メトキシフエニル) - 1 -

1-エチル-3-(4-(4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)フエニル)-2-イミダゾリジンジオン:触点2453℃(34): 1-[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-ピペラジニル]フエニル]-3-(1-メチル エチル)-2-イミダゾリジノン:2345℃・ (35): 1-ブチル-3-[4-[4-(4-メトキシフエニル]-2-イミダゾリジノン:触点2404℃(36):及び 1-[4-[4-(4-メトキシフエニル]-2-イミダゾリジノン:触点2404℃(36):及び 1-[4-[4-(4-メトキシフエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-3--ピペラジニル]フエニル]-3-ブロビル-2--イミダゾリジノン:触点2520℃(37)。 率額が 3

ピペラジェル]フエニル]カルパミン酸フエエル
2 4部、エテルド・ブテルタリシン1 5 9部、ド
・ド・ジェテル・4・ピリジンTミン3部及び1
・4・ジュキサン200部の場合物を一夜遺存し
且つ遺焼させた。次に水を加え、使体をしばらく
焼けた。反応混合物を冷却し、水に住ぎ、全体を
焼搾した。状酸した生成物をが別し、水で洗浄し、
トリクロロメタン150部に器解した。この溶液
をシリカゲル3部と共に30分間慢痒した。シリカゲルを伊別し、伊液を蒸発させた。残液をブタノールから結晶させた。生成物を伊別し、真空下にて30℃で乾燥し、1・ブテル・3・{4・
【4・(メトキシフエニル】・1・ピペラジェル】フエニル】・2・4・イミメンリジンジオン23
都を得た;飲点1827℃(39)。

夹施例 10

1 - (4 - イソナオシアナトフエニル) - 4 -

特周昭59-172486 (40)

(4-メトキシフエニル) ピペラジン15個、2
,2-ジメトキシ-N-メテルエタンアミンは5
が及びシクロロエタン185個の協合物を扇型で
1時間慢枠した。との反応混合物を蒸発させ、機能を4-メテル-8-ペンタノン中で砕解した。
生球物をが別し、乾燥し、N-(2,2-ジメト
キンエテル)-N'- (4-[4-(4-メトキ
ンフエニル)-1-ピペラジニル)フエコル]N-メテルチオウレア124個(85%)を得た:
1580℃(40)。

また同様な方法で次のものを製造した:
N-(2,2-ジメトキシエテル)-N-エテル
-N'- [4-[4-(4-メトキシフエニル)
-1-ピペラジュル]フエニル]チオウレア
(41):

N - (8,2-ジメトキシエテル) - N' - (4 - [4 - (4 - メトキシフエエル) - 1 - ピペラ

b. 水中の4.8%臭化水素酸溶液7.5部化少量の 亜硫酸水漿ナトリウムを加えた。次に₹ - プチル - N - (8 - ヒドロキシプロピル) - N - [4 -[4 - (4 - メトサンフエニル) - 1 - ピペラジ ニル]フェニル]ナオウレア L ? 郡を加えた。金 体を8時間提押し且つ遺席させた。反応混合物を 蒸発させた。残骸をメタノール及び水の混合物に 指揮した。との搭弦を炭酸水素ナトリウム路液で 中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。 抽出版を水で洗浄し、乾燥し、戸過し、そして蒸 宛させた。残液をシリカゲル上で、溶離剤として トリクロロメタン及びメタノール(98:8容量 部)の低合物を用いて、カラムクロマトグラフィ 一によつて権权した。終フラクションを補集し、 榕龍剤を蒸発させた。残盗を8~プロパノールか ら離晶させた。生成物を抑刈し、乾燥し、4 ~ [4-[4-[(3-プナルテトラヒドロ・1,

ジェル】フェニル】・N・(1・メテルエテル) ナオウレT:随点1887℃(48):及び N・(8、2・ジメトキシエテル)・N'・ [4 - [4 - (4 - メトキシフエニル) - 1 - ピペラ ジェル】フエニル】・N・(1・メテルアロピル) ナオウレT:酸点140℃(48)。

実施例 11

a:1-{4-イソテオシアナトフエニル}-4
-(4-メトキシフエニル)ピペラジン10部、
8-(プテルアミノ)-1-プロパノール 6.3部
及びジクロロメタン130部の混合物を放配で3
時間提择した。反応進合物を蒸発させ、残値を2
-プロパノール中で併得した。生成物を評別し、
N-ブテル・N-{3-ヒドロキシアロピル}N'- [4-[4-(4-メトキシフエニル]1-ピペラジェル]フエニル)テオウレア127
部(88%)を得た、離点1589で(44)。

3-ナアジン・2-イリデン)アミノ]フエニル] -1-ピペラジニル]フエノール Q 6部 (38%) を待た:酸点 1 4 & 0 で (4 5)。

突施例 12

1-[4-[4-(4-メトキシフエニル]1-ピペラジニル]フエニル]-3-アロビル2-イミタゾリシノン ? 部及び 4 8 % 臭化水素酸
糖液 2 2 5 部の混合物を 5 時間捷伴し且つ混流させた。冷却後、沈鍛した生成物を炉別し、 2-アロペノールで洗浄し、メタノール及び水の混合物
に溶解した。 との唇液を炭酸水紫ナトリウム 薔薇で中和した。 生成物をトリクロロメタンで抽出した。 抽出版を乾燥し、炉温し、 そして蒸発させた。
残渣をジクロロメタン中で砕解した。 生成物を炉別し、乾燥し、1-[4-[4-(4-ヒドロキシフエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]3-プロビル-2-イミダゾリシノン (46)6

韶(89%)を将た。

1-エテル-8-[4-[4-ヒドロキシフエニル]-2-イミル]-1-ピペラジニル]フエニル]-2-イミ

ピゾリジノン: 酸点+300℃(分解)(47):
1-プテル-3-[4-[4-(4-ヒドロキシ
フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-2
-イミピゾリジノン: 酸点217.5℃(48):
1-[4-[4-(4-ヒドロキシフエニル]1-ピペラジニル]フエニル]-3-(1-メテ
ルエテル)-2-イミピゾリジノン: 酸点250.0

℃(49):

また同様の方法で次のものを製造した:

1 - プチル - 8 - [4 - [4 - (4 - ヒドロキシフエエル) - 1 - ピペラジエル]フエエル] - 8
, 4 - イミダゾリジンジオン (5 0);
8 - [4 - [4 - (4 - ヒドロキシフエエル) 1 - ピペラジエル]フエエル] - 1 - パ(1 - メテ

(55);

1 - (4 - (4 - (4 - ヒドロキシフエニル) 1 - ピペラジニル] フエニル] - 3 - メテル - 8
, 4 - イミダゾリジンジオン (5 6);及び
1 - (4 - (4 - (4 - ヒドロキンフエニル) 1 - ピペラジニル] フエニル] - 3 - メテル - 2
- イミダゾリジノン (5 1)。

吳施例 18

ガス状臭化水素を水中の48%臭化水素酸の冷 格被150部に吹き込んだ。N-(2.2-ジメ トキシエテル)-N'-[4-[4-(4-メト キシフエニル]-1-ピペラジニル]フエニル] -N-(1-メテルエテル)テオウレア183部 を加え、金体をまず監想で1時間、次に透流下で 8時間撹拌した。一夜冷却した砂、优酸した生成 物を炉別し、2-プロパノールで洗浄し、メタノ・ ール及び水の混合物に溶解した。との溶核を災機 特別昭59-172486 (41)

ルエテル) - 2 、4 - イミダグリジンジオン:酸 点 2 4 & 1 ℃(5 1);

1 - (4 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニル) -1 - ピペラジニル]フエニル] - 8 - プロピル -2 , 4 - イミダゾリジンジオン: 較点 2 1 0.9℃ (52):

1 - [4-[4-(4-ヒドロキシフエニル) -1 - ピペラジニル]フエニル] - 3 - (1 - メチルエテル) - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン: 融点249℃(53);

8 - エテル・1 - [4 - [4 - [4 - ヒドロキシフエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 2 ,4 - イミダゾリジンジオン: (0 点 2 8 7.1°C)

3 - プチル・1 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - ヒドロキシフエニル〕 - I - ピペラジニル〕フエニル〕 - 2 ,4 - イミダグリジンジオン:酸点 2 1 2 2 ℃

水素ナトリウム糖酸で中和した。生成物をシクロロメタンで抽出した。抽出酸を乾燥し、四遇し、そして蒸発させた。鉄液をメタノール中で沸腾させた。冷却後、生成物を护別し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリタロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の混合物を用いてカラムクロマトグラフィーによつて精製した。網フラクションを捕染し、溶離剤を蒸発させた。残値を1-ブタノールから結晶させた。生成物を沪別し、そして乾燥し、4-〔4-〔〔3-(1-メケルエケル)・2-(3月)-ケアゾルイリデン〕アミノ〕フエエル〕-1-ピペラジニル〕フエノール105部(68%)を得た:酸点2157℃(58)。

突施州 14.

ガス状臭化水素を水中の48%臭化水素酸溶液 150部及び亜硫酸ナトリウム1部の境枠された 混合物に吹き込んだ。N-(2,2-ジメトキシ エチル)-.N‐〔4‐〔4‐(4・メトキシフエニ ルリ・1・ピペリジニル】フエニル】・N・メチ ルチオウレア165部を加え、全体を3時間境件 し且つ遺讹させた。恰却様、沈厳した生成物を严 別し、8-アロペノールで洗券し、メタノール及 び水の協合物に溶解した。この溶液を炭酸水素ナ トリウムで処理した。生成物をジクロロメダンで 抽出した。沈殿した生成物を伊別し、シリカゲル 上で、裕聡剤としてトリクロロメタン及びメタノ ール(98:2将鉄瓶)の混合物を用いて、カラ ムクロマトグラフイーによつて精製した。純フラ クションを捕集し、格駐側を蒸発させた。残渣を トリクロロメタン中で砕解した。生成物を舒削し、 乾燥し、4-〔4-〔4-〔(8-メナル-2 (3月) - チアゾルイリデン)アミノ〕フエニル〕 -1-ピペラジニル]フエノール6私(44%)

「を炉別し、水で洗浄し、別にして置いた。炉液 をまず4-メチル・8・ペンタノンで8回、次に トリクロロメタンで8回油出した。4-メチル・ 2 - ペンタノン層を乾燥し、炉渦し、七して蒸発 させた。現後を2・プロパノールと共に境搾した。 沈殿した生成物Ⅱを炉別し、別にして減いた。ト リクロロメタン層を乾燥し、炉遇し、そして蒸発 させた。機権を2・プロパノール中で遺律した。 **沈殿した生成物を戸別し、別にして催いた生成物** 1及び生成物 8 と共化、シリカケル上で、溶離剤 としてジクロロメタン、エタノール及び水酸化する ンモニウム (9 & 5 : 1 : 0.5 容量部) の混合物 を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて鞭 裂した。純フラクションを捕集し、商解剤を蒸発 させた。残迹を2,21- オキシピスプロペン及 び2・プロペノールから結晶させた。生成物を俨 別し、乾燥し、1-(2-プロモ・4-クロロフ

を た (撥点 2 8 5 ℃ (5 9) 。

また同様の方法で次のものを製造した:
4 - [4 - [4 - [(8 - エテル - 2 (8 H) ナアゾルイリデン) アミノ]フエニル] - 1 - ピ
ペラジニル]フエノール: 磁点1886℃(60):
及び

4-[4-[4-[68-(1-メテルプロピル)
-2(8日) テアゾルイリデン) Tミノ)フエニル)-1-ピペラジニル]フエノール i 酸点 160
℃(61)。

癸炔例 15.

エエル) - 2 - (1 ガ・1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル)エタノン(6 2) 1 7 部を得た。 無額側 1 5

1,2,3-アロペントリオール80部、1-(2-ブロモ・4-クロロフエエル)-2-(1 ガ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタ ノン25部、メタンスルホン設296部及びペン セン180部の場合物を5時間撹拌し且つ湿度させた。全体を定位で一夜撹拌した。この反応混合物を支機が来ナトリウム溶液に満下した。生成物をトリクロロメタンで抽出した。油出版を水で洗浄し、乾燥し、炉湯し、そして蒸発させた。残液をシリカケル上で、将燃剤としてトリクロロメタン、ヘキサン及びメタノール(46:46:85をシリカケル上で、将燃剤としてトリクロロメタン、ヘキサン及びメタノール(46:46:85をシリカケル上で、将燃剤としてトリクロロトクラフィー(ガアムC)によつて精彩した。純フラクションを構築し、再騰剤を蒸発させ、シス-2-

特蘭昭59-172486 (43)

(2-プロモ・4-クロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメテル) - 1 . 8 - ジオキソラン - 4 - メタノール 1 8部 (43%)を得た:離点 1 5 0℃(63)。

また阿様の方法で次のものを殺盗した:

残後として(シス+トランス) - 2 - (4 - ブロモフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソル - 1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラン・4 - メタノール(6 4);

機能としてシス・2 - (4 - クロロフエニル) -2 - (1B - 1, 2, 4 - トリアゾル - 1 - イル メテル - 1, 8 - ジオギソラン・4 - メタノール (85)。

映施例 1 7

(シス+トランス) - 2 - (2 - クロロフエニ ル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メ

- 4 - メタノールペンソエート (エステル) (66)19部(38%)を将た。

また同様の方法で次のものを製造したよ

· 突 旅 列 18

シス・2・(2・クロロフエエル)・3・(1 B・1、3、4・トリアゾル・1・イルメテル)
・1、3・ジオキソラン・4・メタノールペンゾ
エート(エステル)17部、50%水酸化ナトリ
ウム解散35部、水150部及び1、4・ジオキ
サン300部の混合物を30分間境押し且つ環境
させた。冷却後、反応進合物を水に注いだ。生成
独出被を水で洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。
物をメテルペンセンで抽出した。残渣を2、3/
・オキシピスアロパン中で砕解した。生成物を炉

ノール81部、ピリジン500部及びジクロロ メタン 6 5 0 部の提供された瓜合物に 2 0 ℃以下 の温度で塩化ペンゾイル87部を腐下した。森加 将了後、境件を密盤で 8 時間続けた。反応進合物 を水に注ぎ、この俗液を炭酸水器ナトリクムで処 避した。生成物をトリクロロメタンで抽出した。 抽出級を水で洗浄し、乾燥し、炉過し、そして藍 蒸させた。機能をシリカケル上で、溶離剤として まずヘキサン、トリクロロメタン及びメタノール (60:88:2容量部)の混合物、次にヘギサ ン、トリクロロメタン及びメタノール(98;8 : L5智量部)の退台物を用いて、カラムクロマ トグラフィー(HPLC)によつて2回棺殺した。 純フラクション(シス・森性体)を捕染し、溶散 州を蒸発させ、鉄法としてシスー2 - (2 - 10 ロフエニルト-2-(1月-1,2,4-トリア ゾル・1 - イルメテル)・5 . 3 - ジオキソラン

別し、乾燥し、シス-2-(2-クロロフエニル)
-2-(1 H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキシラン-4-メタノール11部(88%)を得た:触点87.2℃
(68)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス・3・(4・プロモフエニル)・2・(1月
-1,2,4・トリアゾル・1・イルメテル) 1,3・ジオギソラン・4・メタノールエタンジオエート(1:1): 融点1655℃(69)。
実施例 19

シスー2-(2-クロロフエニル)-2-[1 H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)
-1,3-ジオキソラン-4-メタノール11部、
ピリジン150部及びジクロロメタン195部の
捷搾された混合物にメタンスルホニルクロライド
6部を加えた。境準を粛温で3時間行つた。反応

特開昭59-172486 (44)

個合物を水化柱ぎ、生成物をトリクロロメタンで 抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、炉過し、 そして蒸発させた。残癌を2,2'- オキシピス プロペン及び4-メテル-2-ペンタノン中で砕 解した。生成物を炉削し、乾燥し、シス-2-(2-クロロフエニル)-2-(1 H-1,2,4-1) 4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジ オキソラン-4-メタノールメタンスルホネート (エステル)136部(38%)を得た:酸点 1000℃(70)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-2-(4-クロロフエニル)-3-(1月

-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)
1,3-シオキソラン-4-メタノールメタンス

ルホネート(エステル)(71);

シス-2-(4-プロモフエニル)-2-(1月

-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-

映1 L 5 部を簡下した。次いで d 8 - 1 - (4 - メトキンフェニル) - 2 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) ピペラジン 4 6 部を一部づつ加え、森加終了後、全体を 2 0 時間 微搾し且つ 電低させた。冷却後、反応傷合物を砕氷上に住いだ。全体を 1 5 N 水酸化ナトリウム 落板でアルカリ性にし、4 - メチル - 3 - ペンタノンで3回抽出した。合板した抽出板を炭酸カリウム上で乾燥し、そして蒸焼させた。抽状の残渣を真空下で蒸留し、抽状の1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピペラジン 1 ? 部を停た 1 沸点 1 4 4 ~ 1 4 7 ℃ / 0.3 転出 g : n * 0 = 1 5 6 3 3 ; d 18 = 1 0 7 8 2 (7 6)。

b) 1-(4-メトキシフェコル)-2-メ チルブペラジン43部及び水中の48%異化水素 酸溶液875部の混合物を一夜機体し且つ量流さ せた。反応混合物を終発させ、残液を2-プロペ ルホネート (エステル) エタンジオエート (1:
1) (72):

ンス・8-(8-ブロモ・4-クロロフエニル)
- ٤-(1日-1,2,4-トリアゾル・1・イ
ルメテル) - 1,3-ジオキソラン・4-メタノ
ールメタンスルホネート (エステル) (73):

ンス・2-(8-クロロ・4-フルオロフエニル)
- ٤-(1日-イミダゾル・1・イルメテル) 1,3-ジオキソラン・4-メタノールメタンス
ルホネート (エステル) (74):及び
シス・2-(4-フルオロフエニル) - 2-(1

1,8-ジオキソラン・4-メタノールメタンス

ガーイミタゾル・1 - イルメテル } - 1 , 3 - ジ オキソラン・4 - メタノールメタンスルホネート (エステル)エタンジオエート(1:1)(75)。

突 施例 20

a) 水119部に機体し且つ冷却しながら硫

ノールから結晶させた。生成物を炉別し、乾燥し、 4 - (2 - メテル - 1 - ピペラジェル)フエノー ル二具化水装版塩(7 7) 72部(97%)を得た。

の) 4-(2-メチル-1-ピペラジニル)
フェニル二臭化水素酸塩69部、炭酸水素ナトリウム60部、水500部及びトリクロロメタン
450部の機律された低合物化酸酸無水物21部を加えた。機律を臨盛で1時間続けた。有機相を分離し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。機能を希釈水酸化ナトリウム溶散化溶解し、そして一夜健伴した。全体を酢酸及び炭酸水菓ナトリウムで中和した。 佐数した生成物を炉別し、4-メチル-2-ペンタノン中で砕解した。生成物を炉別し、2-プロペノールから結晶させ、1-アセサル-4-(4-ヒドロキシフエニル)-3-メナルピペラシン288部を得た:酸点1959で

(78).

は) 1-アセテル・4-(4-ヒドロキシフェニル)・8・メテルピペラジン19間、シス・2・(2・4・ジクロロフエニル)・2・(1月-1,2・4・ソクロロフエニル)・2・(1月-1,3・ジオキソラン・4・メタノールメタンスルホネート(エステル)36部、水酸化カリウム 6.5部及びジメテルスルホキンド200部の係合物を室園で一夜批押した。反応復合物を水に住び、生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出版を水で洗浄し、乾燥し、炉湯し、そして蒸発させた。 快速をシリカゲル上で、軽離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(98:2野量部)の低合物を用いて、炉渦によつて精製した。炉板を漂発させ、鉄液を4・メテル・2・ペンタノン及び1,1'・オキンピスエタンの混合物から結晶させ、シス・1・アセテル・4・(4・(2・4)

- 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル]メトキシ]フエニル] - 2 - メテルピペラジン1 1 7部 (59%)を得た。融点1 25℃ (80)。

が、シス・1・(4・(2・4・2・4・ジンクロフエニル)・2・(1 が・1・2・4・リアンル・1・イルメテル)・1・3・ジオキソラン・4・イル]メトキン)フエニル)・2・メテルピペラジン14部、炭酸カリクム2部及びジメテルスルホキシド180部の場合物を100℃で1時間捜控した。反応集合物を増加し、水に住いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出被を水で洗浄し、乾燥し、が透し、そして蒸発させた。 機権を少量の4・メテル・2・ペンタノン及び1・1'・オキンピスエタンから結晶させ、シス・1・(4・(2・(2・4・ジクロロフエエル)

4-ジクロロフエニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾル - 1 - イルメテル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル]メトキシ)フエニル] - 3 - メテルピペラジン 2 3 3 部 (5 2 %); 1 2 8 6 - 13 1 3 で (7 9)。

 () シス-1・アセチル・4・〔4・〔2
 -(2、4・ジクロロフエニル)・2・(1 出・1、2、4・トリアグル・1・イルメテル)・1
 、3・4・トリアグル・1・イルメテル)・1
 、3・メキソラン・4・イル)メトキシ】フエニル】・3・メテルピペラジン213部及び1N 塩酸溶液200部の混合物を80℃で5時間境拌した。反応混合物を冷却し、炭酸水果ナトリウムで中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、炉温し、そして蒸発させた。残液を1、1′・オキシピスエタンから結晶させ、シス・1・〔4・〔2・4・ジクロロフェニル)・2・(1 出・1、2、4・トリアグル

- 2 ~ (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアンル - 1 - イルメテル」 - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フエニル] - 2 - メチル - 4 - (4 - ニトロフエニル) ピペラジン 1 4部 (80%)を存た:酸点 13 & 7℃ (81)。

の) シス・1・(4・(22・(2,4・ジクロロフエニル)・2・(1ガ・1,2,4・トリアゾル・1・イルメナル)・1,3・ジオキソラン・4・イル)メトキシ】フエニル】・3・ジオキソテル・4・(4・ニトロフエニル) ピペラジン12部、エタノール中の4%テオフエン溶液1部及び2・メトキシエタノール300部の協合物を木炭に担持させた5%白金2部によつて常圧及び50℃で水素添加した。計算量の水素を吸収した後、触媒を伊別し、炉液を蒸発させ、砂液としてシス・4・(4・(4・(2・4・ジクロコフエニル)・2・(1ガ・1,2,4・トリ

特爾昭59-172486 (46)

アゾル・1 - イルメチル) - 1 , 8 - ジオキソラ ン・4 - イル]メトキシ]フエニル] - 3 - メチ ル-1 - ピペラジニル] ペンセンアミン(82) 114部(100%] を得た。

実施例 21

1 - ブテル・8 - (4 - (4 - ヒドロキシフエニル) - 1 - ピポラジエル)フエニル) - 2 , 4 - イミダブリジンジオン 6 1 部、シス・8 - (4 - クロロフエニル) - 2 - (1 出 - 1 , 2 , 4 - トリ丁ゾル - 1 - イルメテル - 1 , 3 - ジオキソラン・4 - メタノールメタンスルホネート(エステル)エタンジオエート(1:1)62 部、設設カリウム100部及び1-ブロペノール180部の混合物を1週間標件し且つ遺流させた。冷却後、反応混合物を水で特別した。生成物をジクロロメタンで3回油出した。合被した抽出板を乾燥し、炉過し、真空下で蒸発させた。機能をアセト

及びメタノール(99:1 容骸部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて信製した。網フラクションを捕染し、啓離例を蒸発させた。残骸を4-メテル-2-ペンタノンから結晶させ、シス-[4-[2-(4-クロロフエニル)-2-(1月-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオギソラン-4-イル]メトギン]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]カルパミン臓プロピル25部(38%)を得た:轍点2107℃(83)。

エトリル中で砕解した。沈殿した生成物を炉別し、

シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン

また同様の方法で次のものを契違した:
シス- [4-[i-[4-[2-(4-ブロモ
フエコル]-2-(1 H-1,2,4-トリアゾ
ル-1-イルメテル]-1,3-ジオキソラン4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ビペラジ

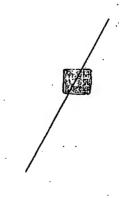
ニル]フエニル]カルパミン酸プロピル ; 触点 2164℃(84)。

突施例 22

2- (メチルアミノ) エタノール2部、シスー (4-(4-(4-(8,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-トリアゾルー1-イルメナル)-1,3-ジオキソラン・4-イルメトキン) フエニル]-1-ピペラジニル] フエニル]-1-ピペラジニル] フエニル] カッミン酸フエニル10部及び1,4-ジオキサン180部の混合物を4時間飛搾し且つ最流させた。との反応混合物に2,2'-オキシピスプロペン35部を加えた。生成物を結晶させた。との結晶を炉別し、2-プロペノン中で砕解した。生成物をが別し、乾燥し、シス・N-(4-(4-(2-(2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,8-ジオキソラン・4-イル]メ

トキシ]フエニル] - 1 - ピペタジニル]フエニル] - N'- (2 - ヒドロキシエテル) - N'-メチルウレア9部(9 3%)を得た:酸点 1854 で(8.5)。

間様の方法に使い、適当な出発物質の当盤を用 いて、また次のものを製造した:



中間体地	Q	AT	R1	心点的
(86)	C H	2 , 4 - ジクロロフエニル	C 2 H 5	1 3 7.
(87)	N	2,4-ジクロロフエニル	C , H,	1 5 9
(88)	N	2,4-ジタロワエニル	n.C.H.	1 5 7
(89)	N .	2,4-ジタロロフエニル	n.C. H.	151
(90)	٠ ٨	2,4-99007122	(CH ₂) ₂ CH	176
(0 1)	×	1.4-99007522	C + H + (C H +) C H	1 7 6
(98)	N	2 ,4 - 20 = = 7 I = N	i . C 4 H .	136
.(98)	N	2,4-99007xxx	(C H 1) 1 C H C H 1 C H 1	162
(94)	N	2,4-99mm7±±x	$C_*H_*(CH_*)CHCH_*$	186
(j 5)	N	2,4- <i>29007</i> ±= <i>N</i>	(C ₂ H ₄) ₂ C H	174
(96)	N .	2,4-99007==>	n.C.H, (CH.) CH	1 3 9.
(9,7)	G H	2,4-9/0071=1	C 2 H 4 (C H 4) C H	1 9 0.
		•		
(98)	N	2, 4-9/007IEN	n . C . H 11	1 8 9.
	N C H	2, 4- <i>99</i> 007III	н . С _в Н ₁₁ И	
(98)				2 C L
(98)	СH	2,4- <i>99</i> 007IIA	Я	20 L
(98) (99) (100)	C H	2,4-99007x=x 2,4-99007x=x	H $m \cdot C_A H_{\bullet}$.	189. 201. 168. 166.

また同様の方法で次のものを製造した

中间体%	Q.	Ат	R1	J 点值
(104)	C H	8,4-200071=1	C 1 B 6	1 4 5.8
(105)	N .	2,4-0000733	C . H .	-

SER 101 471 9 9

2,2-ジメトキシエチンアミン5部、シスー [4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-トリアソルー1-イルメテル)-1,8-ジオギソラン-4-イルメトキシ]フエニル・1-ピペラジニル]フエニル]カルパミン酸フエニル 22部及び1、4-ジオギサン 250部の混合物を一夜境坪し且つ混流させた。反応退合物を約50℃に冷却し、 戸荻を2,2'-オギンピスアロパンで飽和させた。 沈殿とは、 2'-オギンピスアロパンで飽和させた。 沈殿と せ、 シスーフエニル [4-[4-[4-(4-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-ジクロロフエニル)-2-(18-1,2,4-ジクロロフエニル)-1-(8,2-ジメ

トキシエテル)クレア18部(71%)を得た: 撤点15L7℃(106)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス・N - [4 - [4 - [4 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミメゾル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン・4 - イルメトキン]フエニル] - 1 - ピペラジニル]
フエニル] - N' - (2 , 2 - ジメトキシエテル)
クレア (1 0 7)。

奥施例 24

8 - (フェニルアミノ) エタノール 22 部、シス- (4 - (4 - (2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル・
1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 イルメトキシ]フェニル] - 1 - ピペラジニル]
フエニル]カルペミン酸フェニル1 0 部、N, N
- ジメテル・4 - ピリジンアミン 2 部及び1 , 4

- ショキャン200部の混合物を一夜環坪し且つ 環流させた。反応混合物を特到し、水に在いだ。 生成物をシクロロメタンで抽出した。抽出核を水 で洗浄し、乾燥し、伊遇し、そして奔発させた。 残液をシリカゲル上で、移離剤としてトリクロロ メタン及びメタノール(89:1 容量部)の混合 物を用いて、カラムクロマトナラフイーに観例を 発させた。残液を 4 - メテル - 2 - ペンタノン (括性炭)から2回結晶させ、シス- [4-[4 [4-(3-(4-))アゾル-1-イルメテル) - 1,3-ジオギソラン・4-イルメトキシ】フ エエル] - 1 - ピペラジュル] フェエル] フ エコル] - 1 - ピペラジュル] フェエル] ス さい錠2 - (フエニルアミノ)エテル 3 8 部 (86%)を得た:触点1881で(108)。

架施例 26

2 - { (8 - メチルプチル) アミノ] エチノール 5 部、シス-1 - [4 - [2 - (8 , 4 - ジ クロロフエエル) - 2 - (1 H - イミメゾル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ ル] メトキシ] フエニル] - 4 - (4 - イソテオ シアナトフエニル) ピペラジン 2 0 部及び ジクロ ロメチン 3 9 0 部の 傷合物を製造で 1 時間機搾した。 反応低合物を凝縮させ、侵債を 4 - メチル - 2- (エテルアミノ) エタノール L 8部、シス-1- (4- [[8-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-イミダゾル-1-イルメテル]
-1,8-ジオキソラン・4-イル]メトキシ]
フエニル]-4-(4-イソテオシアナトフエニル) ピペラジン 1 0部及びエタノール 1 6 0部の 混合物を全ての固体が溶液になるまで撹拌した。 撹拌した緑、反応混合物を放冷した。 結晶した生成物を抑削し、乾燥し、シス・N-(4-[4-(2-(2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-イミダゾル・1-イルメテル)-1
、3-ジオキソラン・4-イル]メトキシ]フエエル]-1-ピペラジュル]フエエル)-1

レア9部(79%)を得た:破点17L5℃

8 - ペンタノンから結晶させた。生成物を印別し、 乾燥し、シス・N'- {4-{4-{4-{122 -(2,4-ジクロロフエニル}-2-(1B-イミダゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオギ ソラン・4-イル)メトギン]フエニル}-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2-ヒドロギ シエチル)-N-(3-メチルブテル)チオウレ ア127部(81%)を得た;触点1640℃ (111)-

間様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:



を 点 な

1 8 7. 7

$$CH_{1} = C \qquad CI$$

$$CH_{1} = C \qquad CI$$

$$CH_{2} = C \qquad N$$

$$NH = C - N - (CH_{2})_{3}OH$$

$$R^{2}$$

 R^{1}

(CH₀) * CH

中間体No

(112)

Q

C H

- 1					
1	(118)	C H	2	28 . C . H T	1 5 5.1
	(114)	CH	2	€ . C 4 H •	1700
	(115)	N	2	C 2 H 5	1796
-	(116)	N	2	C ₂ H ₃ (CH ₃) CH	1623
	(117)	C H	8	n . C 4 H 4	1804
1	(118)	N	2	n . C , H ,	1785-1789
	(119)	N,	2 ·	(CH ₁) ₂ CH	1900
	(120)	C H	2	CH _b	1 5 8 5
,	•	·			
1	(121)	N	2	n. C H 11	1847
	(122)	.v	. 2	(CH _a) a CHCH _a	1800
	(123)	C B	2	4 . C . H ₁₁	1581
	(124)	N	. 2	CH _a	1752
-				$(C_X H_Y)_{+} C H$	1814
	(125)	C H	2		(6.0 (2.1)
	(126)	С Н	2	$C_{\bullet}H_{\bullet}(CH_{\bullet})CHCH_{\bullet}$	1 6 8. 0
1	(127)	N	2	(C ₂ H ₅) ₁ CH	1628
	(128)	N	2	n . C . H .	1449
	(189)	N	2	n . C , H , (C H ,) C H	1 1 6.7
	(180)	N	2	C 1 H 1 (C H 1) C H C H 1	1 2 0 0
	(181)	N	2	6 . C . H . 1	
	(132)	N	8	C a H a	1666
	(188)	C B	8	C t H .	1 6 6 0
	(134)	N	8	n . C 4 H ,	1 4 7. 5
	(185)	C H .	3	n. C 4 H,	1729
	(I 8 6)	C H	3	i . C , H ,	1 5 6.4

突 煎 例 2 7

2 - (フエユルアミノ)エタノールも必、シス -1-[4-[[2-(8,4-ジクロロフエニ ル) - 2 - (1月 - イミダゾル - 1 - イルメチル) -1,3-ジオキソラン・4-イル]メトキシ] フエニル 3 - 4 - (4 - イソチオシアナトフエニ ル)ピペラジンIO型、N,N-ジメテル・4-ピリジンプミン1部及びジクロロメタン39部の 混合物を崑温で一夜撹拌した。との反応混合物を 蒸発させた。残損を8~プロペノンから結晶させ た。生成物を炉別し、乾羹し、シス・N・〔4・ [4-[4-[[8-[8,4-20007== ルリーミー(1日・イミダブル・1-イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - イルコメトキシコ フエユル〕- し‐ピペラジニル〕フエエル〕- パノ - (2-ヒドロキシエテル) - N' - フエエルチ オウレア1 0.5 部(8 6%)を得た 1 触点 1817

帮離剤を蒸発させ、残溶としてシス・N'- (4-(4-(2-(2-(2-4-2)0007エニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾルー1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]アエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2-ヒドロキシエテル)-N-アエニルテオウレア(138)10部(82%)を得た。

英施例 29

1日-イミミダゾール・2・メタンアミン二塩 腰塩17部、ペンズアルデヒド147地、メタノ ール中の4%チオフエン語数2部、酢酸カリウム 20部及びメタノール200部の部板を木炭に担 持させた5%白金煎鉄2部によつて常圧及び50 で水素数加した。計算量の水素を吸収した後、 触媒を炉別し、炉板を蒸発させた。機板を水に静 等し、この器板を水酸化アンモニウムで処理した。 C(137).

突 施 例 2 8

2- (フエニルアミノ) エタノール10部及び
シス・1・〔4・〔〔2・〔2, 4・ジクロロフ
エニル)・2- (1 H・1, 2, 4・トリアゾル
-1・イルメテル)・1, 3・ジオキソラン・4
-イル]メトキシ] フエニル〕・4・〔4・イソ
ナオシアナトフエニル〕・4・〔4・イソ
ナオシアナトフエニル〕 とべラジン10部の混合
物を全てが形液になるまで境坪し且つ加除した。
会体を30でで一夜環坪した。残渣をトリクロロ
メタン及びメタノール(30:10容量部)の混合
酸水紫ナトリウム形液で1回洗浄した。混合物を
振発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離利とし
てトリクロロメタン及びメタノール(39:1容 量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフ
イーによつて精製した。純フラクションを構築し、

生成物をジクロロメタンで抽出した。油出板を乾燥し、炉送し、蒸発させ、残液としてル- (フェニルメテル) - 1 H - イミダゾール - 2 - メタンアミン (138)18部(80%)を得た。

また同様の方法で次のものを製液した:
シス・パ'- (4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1 H-1,2,4-ドリアゾル-1-イルメチル)-1,8-ジオキンラン・4-イル]メトキシ]フエニル]1-ピペラジェル]フエニル]- N-エチル- N
- [2-(エチルアミノ)エチル]クレア、酸点
1498で(140)

央施例 30

2,2-ジメトキシ・N-メテルエタンTミン 21部、シス-1-[4-[[2-(2,4-ジ クロロフエニル]-2-(1H-イミダゾル-1 -イルメテル]-1,3-ジオキソラン・4-イ

特問昭59-172486 (52)

また同様の方法で次のものを製造した: シス・N'- [4-[4-[4-[2-12. 4-シクロロフエニル) - 2-(13-1.2. 4-トリアンル-1-イルメテル) - 1.3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]- I - ピペタジエル] フエニル] - N - (2,2 - ジメトキシエテル) - N - フエニルチオウレア: 酸点 1 2 2 7 で (I 4 2): シス - N' - [4 - [4 - [4 - [[2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミダブ ル - 1 - イルメテル) - I ,8 - ジオキソラン -

4 - イル]メトキシ]フエユル] - N - (2 , 2 -- 少メトキシエテル) - N - エテルテオウレア : 磁点1184℃(148):

y x - N' - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ - $\{2$ - $\{2$ + $\{4$ - y $\}$ - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ - $\{4$ + $\{4$ + $\}$ $\}$ + $\{4$ +

4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジ オキソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 -1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - N - (2 , 2 -ジメトキシエテル) - N - メテルテオウレア: 破 点139.8℃(148):

シス-N'- {4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフエニル)-2-(1B-1,2, 4-トリアゾル-1-イルメチル]-1,3-ジ オキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジエル]フエニル]-N-{2,2-ジメトキシエテル]-N-エテルチオウレフ:酸 点139.5℃(146);

 $u \times x - N' - [4 - [4 - [4 - [6 - 6]]]$ $4 - u \circ \rho = u \times x = u \times v = u \times$

ニル】フエニル】・N - (8,8-ジメトキシエ ナル)・N - (1-メテルエテル)テオクレア; 触点1489℃(147);

映施としてシス・N'- [4-[4-[4-[[2-(2,4-ジクロロフエエル]-2-(1H -1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル]-1,3-ジオキソラン・4-イル]メトキシ]フ エユル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエテル]-N-(1-メテ ルプロピル)テオウレア(148):及び

シス・N'- (4-〔4-〔4-〔[2-(2,
4-ジクロロフエエル)-2-(1H-1,2,
4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジ オキソラン-4-イルリメトキシ〕フエエル〕-1-ピペラジニル〕フエエル〕-N-(2,2-ジメトキシニテル)-N-(1-メテルエテル) チオウレア-水和物・酸点1281℃(149)。

夹始例 3 1

2x-N-[4-[4-[4-[8-12. 4 - 99 - 07 + - N) - 2 - (1H - 1, 2,4-トリアゾルー1-イルメチルリー1、3-ジ オキソラン・4・イル] メトキシ] フェニル] -1-ピペラジュル]フエニル] -1-メテルヒド ラジンカルポチオアミド195部中のメチルヒド ラジン 0.9 1 部の批拌された混合物化シス・1 -〔4-〔〔2-(2、4-ジクロロフエニル)-2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル メナルト・1 、3 - ジオキソラン・4・イルーメ トキシ〕フエニル〕・4・(4・イソチオシアナ トフエニル)ピペラジン10部を加えた。全体を 1 時間境搾した。反応混合物を蒸発させた。現底 をメタノール中で砕解した。生成物を抑別し、1 - ブタノールから結晶させた。生成物を伊別し、 乾燥し、シス・ガ・しょ・しょ・しょ・ししゅ・

【2、4-シクロロフエニル)-2-(1H-1、2、4-トリアゾル-1-イルメテル)-1、3-ジオキソラン・4-イル】メトキン】フエニル】-1-ピペラジニル】フエニルエ-1-メチルヒドラジンカルポテオアミド7.2部(67%)を得た:触点171.3℃(150)。

與施例 3 2

N・N・ジメチル・N'・ (1・メチルプロピル)メタンヒドラゾンアミド 5 2 例、シス・1・(4・(2・4・2タロロフエコル)・2・(1 H・1・2・4・ドリアゾル・1・イル)メチル)・1・3・ジオやソラン・4・イル)メトやシ]フエニル]・4・(4・イソチオシアナトラエニル)ピペラジン125 例及びトリクロロメタン300 部の場合物を電弧で 5 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。残磁をシリカゲル上で、特難剤としてトリクロロメタン及びメタノール

(それぞれ9 B: 1 及び 9 7.5; 2 5 容量部)の 混合物を用いて、クロマトグラフィーによつて糟 製した。純フラクションを補集し、溶離剤を満発 させた。鉄液をメダノールから結晶させ、シスー N¹- (4-(4-(4-(2-(2-(2-4-)) クロロフエニル)-2-(1 H-1,2-4-) リゾル・1-イルメチル)-1,3-ジオキソラ ン・4-イル)メトキン]フェニル]-1-ピペ ラジニル]フエニル]-N、N-ジメテルチオウ レア 7.2 似(5 8 %)を得た; 岐点1850℃ (151]。

実施例 3 3

た臀板にメチルカルポノクロリデート Q 8 5 部を 商下した。添加終了後、提伸を1時間続けた。更 にメチルカルポノクロリデート0.85部を値下し、 挽拝を宣盛で2時間続けた。反応傷合物を水に往 いだ。沈殿した生成物を戸別し、そして乾燥した。 このものをシリカケル上で、軽離剤としてトリク ロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の 係合物を用いて、カラムクロマトメラフィーによ つて精製した。帕フラクションを精楽し、搭離剤 を蒸発させた。残渣を1・ブメノールから結晶さ せ、シスー〔4・〔4・〔4・〔2・(2、4・ ジクロロフエニル)・2 - (1 H - イミメゾルー 1 - イルメテル) - 1 、8 - ジオキソラン - 4 -イルメトキシ〕フエニル 〕 - 1 - ピペラジェル 〕 フエニル〕フエニル〕カルパミン酸メサルL5部 (82%) を得た: 触点2086で(152)。

奥施例 34

ツクロロメダン130部中のシス・4 - [4 -[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2 - (1H-13 KN-1-1N+TN)-1,8 - ジオキソラン・4 - イルメトキシ] フエニル] - 1 - ピペラジェル]ペンセンアミン 5部の境件 された密放化、服次クロロギ増エチル 0.8部及び 水 5 0 和中の炭酸水梁ナトリウム 1 部を加えた。 金体を電磁で1時間機搾した。との反応部合物に 石楠エーテル140部を加えた。 沈殿した生成物 を炉別し、水及び2-ナロパノールで洗浄し、シ リカケル上で、脊離剤としてトリクロロメダン及 びメタノール(81: 3容量部)の混合物を用い て、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。 純フラクションを捕集し、溶離剤を燃発させた。 税権を 1 、4 - ジオキサン及び 2 、21- オキシ ヒスプロパンの危合物から結晶させ、シス・〔 4 ′ ル) - 2 - (1 B - イミダブル - 1 - イルメテル)
- 1 ,3 - ジオキソラン・ 4 - イルメトキシ]フ
エニル] - 1 - ピセラジニル]フエニル]カルパ
ミン酸エテル 4 6 部を得た:厳点 3 0 6 7 ℃(
(1 5 3)。
また同様の方法で次のものを製造した:

- (4 - (4 - (2 - (2 , 4 - y) p p p 7 x =

また同様の方法で次のものを収益した:
シス・(4・〔4・〔4・〔2・(8・4・ジクロロフエニル)・2・(1H・1・2・4・トリアンル・1・イルメテル)・1,3・ジオギソラン・4・イルメトギシ〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕フエニル〕カルパン便エテル:酸点202で(154);及び

ジニル】フエニル)カルパミン酸メチル:融点 2065℃(155)。

與施例 85

イソチオシアナトメタン0.73部、シス・4・
〔4・〔4・〔2・(2・4・ジクロロフエニル)
・2・(1月-イミダブル・1・イルメチル)・
1、8・ジオキソラン・4・イルメトキシ〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕ペンセンアミン6部、
ジクロロメタン130部及び1、4・ジオキサン
100部の場合物を4時間後痒し且つ激焼させた。
更にイソチオシアナトメタンは73部を加え、最
焼盤度での煮洗を一夜続けた。反応傷合物を蒸発
させ、残渣を2・プロペノールから結晶させた。
生成物を伊別し、1・ブタノール(活性炭)から
将結晶させ、シス・N・〔4・〔4・〔4・〔2
・(3、4・ジクロロフエニル)・2・(1月・
イミダブル・1・イルメチル)・1、3・ジオキ

ソラン・4-イルメトキシ]フエニル]・1・ピペラジニル]フエニル・N'- メチルサオウレア 32部 (57%)を得た;酸点1725℃; (156)。

與施例 3 6

1-イソシアナトプロペンQ8部、シス・4(4-(4-(8-(2,4-ジクロロフエニル)
-2-(1月-イミダゾル・1-イルメテル)1,3-ジオキソラン・4-イルメトキシ〕フエニル)-1-ピペラジエル]ペンセンアミン & 8

配及びジクロロメタン 2 6 0 部の混合物を 窓温で一夜慢搾した。 この反応混合物を蒸発させた。 残 変をシリカゲル上で、 溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール (99:1 容量部)の混合物を 財いて、 カラムクロマトグラフィーによつて精製した。 純フラクションを捕祭し、 溶離剤を蒸発させた。 残強を 4-メテル・2-ペンタノン (活

特開昭59-172486 (56)

また同様の方法で次のものを製造した: シス・N・(4・(4・(4・(2・(2・4・ ジクロロフエニル)・2・(1日・イミメゾル・ 1・イルメチル)・1・4・ジオキソラン・4・ イルメトキン】フエニル〕・1・ピセラジニル〕 フエニル】・N'・メチルウレフ:触点1926 ℃(188):

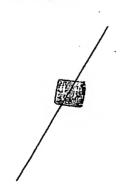
ンス・N - [4 - [4 - [4 - [2 - [2 , 4 -ンクロロフエニル] - 2 - [1 H - 1 , 2 , 4 -トリアゾル - 1 - イルメテル] - 1 , 3 - ジオキ

ラン・4・イルメトャシ]フエニル]・1・ピペー

ラジュル】フエニル】 - N¹ - メチルクレア: 般

トリアゾル・1 - イルメテル) - 1 、3 - ジオキ・ソラン・4 - イルメトキン〕フエニル〕 - 1 - ピ ペラジニル〕フエニル〕 - N' - アロビルカレア; 融点194℃(162)。

阿様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:



特局昭59-172486 (58)

中間体地	Q	R1	触点℃
(168)	C H	4-NU ₁ -C ₁ H ₄	2 1 9.2
(164)	C H	2 - C ! - C . H 4	2084
(165)	N	(C ₂ H ₃) ₂ CH	1 6 8 6
(186)	C H	(C, B,) 2 C H	2 0 L 9
(187)	C H	C H = (C = H =) C H	÷ •
(168)	C H	$CH_{2}(C_{2}H_{3})CH$	1 9 L 4
(169)	C H	4 - C H + - C + H 4	2344
(170)	C H	$C_{\bullet}B_{\bullet}$	2 2 4 0
(171)	C H	(CH ₂) *CH (CH ₂) *	209.4

		•	
(172)	C H	C H 2 (C H 2) 4	20 8 6
(178)	C H	t . C 4 H 9	2 1 6.9
(174)	N	C H , (C , H ,) C H	1 8 1. 6
(175)	N	(C H =) = C H (C H =) =	1 9 6 6
(176)	W	t . C 4 H v	P 0 8 1
(177)	, N	(CH ₂) ₂ CHCH ₂	2 0 L 8
(178)	N	CH, (CH,)	1 7 L I
(179)	C H	(CH _a) CHCH _a	2 2 1 5
(180)	· N	n . C 4 H .	1 9 6.0
(181)	N	. C . H .	1989
(1 8 2 J	·C H	i.CsH _T	2 4 8.9
(188)	C R	n . C 4 H .	1 9 6 9
(184)	C B	3 - C i - C , H ,	1869

央 施 例 3 7

2×-3-[4-[4-[4-[2-[2. 4 - ジタロロフエニル) - 2 - (1月 - イミデナ ルーミーイルメテル) - 1 . 3 - ジオキソランー 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラシ ニル】フエニル〕-5,5-ジメチル-2,4-イミグゾリジンジオン4部、水酸化カリウム4部 及びエタノール80部の混合物を全ての固体が溶 彼になるまで推拌し且つ遺焼させた。冷却後、生 成物を炉別し、メダノール及び水の混合物に溶解 した。との酸を酢酸で遊離させた。生成物を伊別 し、水及びメタノールで洗浄し、乾燥し、シスー 2-[[4-[4-[4-[2-(2,4-シクロロフエニル) - 2 - (18 - イミメソル -1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - 1 イル】メトキシ〕フエニル〕~1~ピペラジニル〕 フエニル〕アミノカルポニル〕アミノ〕-2~ょ

利を蒸発させた。残液をメタノールから結晶させ、 シス・N・(2・クロロエチル)・N・(4・ (4・(4・([2・(2・(2・4・シクロロフエニル)・2・(1日・イミダゾル・1・イルメチル) ・1・8・ジオ中ンラン・4・イル]メトヤシ] フエニル]・1・ピペラジニル]フエニル]ウレ ア1部(205)を得た;融点2046℃(186)。 B. 最終化合物の製造

奥 始 例 3 9

シス-〔4-〔4-〔4-〔2-〔2,4-ジ クロロフエニル〕-2-〔1月-イミドゾル-1 -イルメテル〕-1,3-ジオキソラン-4-イ ルメトキシ〕フエニル〕-1-ピペラジニル〕フ エニル〕カルパミン酸フエニル 40部、2-アミ ノプロパノン酸エテル塩酸塩113部、N,N-ジメテル-4-ピリジンアミン3部、炭酸水泵ナ トリウム8部及び1、4-ジオキサン300部の 19回4337172486 (6/) チルプロペノン酸8部(788)を得た:酸点 1998℃(185)。

夹 旅 例 88

塩化チオニル192部、シス・ド・(4・(4・(4・(4・(4・(2・4・(2・4・ジクロロフエニル)・2・(1ガ・イミダゾル・1・イルメチル)・1、3・ジオキンラン・4・イルメトキシ〕フエニル〕・ド・ロキンエテル)ウレア 5部及びトリクロロメタン325部の混合物を3時間撹拌し且つ環流させた。反応混合物を蒸発させ、残渣をメタノール80部中で撹拌した。水酸化カリウム2部を加え、全体を生成物が比較するまで撹拌した。このものを炉別し、シリカゲル上で、溶離剤としてドリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、静能

混合物を 4 時間授拝し且つ遊流させた。 反応混合物を水で飽和し、攪拌及び加熱を 3 0 分間続けた。
この混合物を放冷した。 沈殿した生成物を炉別し、
水及び 2 - プロパノールで洗浄し、 1 8 0 ℃で乾燥ビストルにて乾燥し、 シス - 8 - [4 - [4 - [4 - [2 - (2 , 4 - ゼクロロフェニル) - 2 - (1 月 - イミメゾル - 1 - イルメチル) - 1
ル 3 - ゼオキソラン - 4 - イル] メトキシ] フェニル] - 1 - ピペラ ビニル] フェニル] - 5 - メテル - 2 , 4 - イミメソリ ビンジオン 3 7.4 部(8 7 5)を得た; 融点 2 6 0.3 ℃ (化合物 1)。
また同級の方法で次のものを製造した:
シス - 3 - [4 - [4 - [4 - [[2 - (2 , 4

- シクロロフエニル) - 2 - ·(1*日* - イミメゾル

- 1 - イルメナル) - 1 。8 - ジオキソラン - 4

~イル〕メトキシ〕フエニル〕~1~ピペラシェ

ル]フエニル] - 2 , 4 - イミダソリシンシオン:

特岡昭59-172486 (58)

融点2536℃(化合物2);

レス-3-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - レクロロフエニル] -2-(1H-イミダブル -1-イルメチル] -1,3- レオギソラン -4 -イル]メトギン]フエニル] -1- ピペラレニ ル]フエニル] -5,5- レメチル -2,4- -4 ミダゾリシンシオン;酸点2263℃(化合物3); 及び

シス-8-[4-[4-[4-[(2-(4-ク
ロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリ
アゾル-1-イルメテル)-1,3-シオギンラ
ン-4-イル]メトギシ]フエニル]-1-ピペ
ラジニル]フエニル]-5,5-ジメテル-2,
4-オギサゾリシンジオン; 徹点2235℃(化
合物4)。

奥 旅 例 4 0

2‐〔(1‐メチルエチル)アミノ〕酢酸エチ

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

$$C_{H_{\bullet}} C_{Q} C_{H_{\bullet}-O} C_{I} C_{I}$$

化合物	Q .	R I	R',R"	融点C
6	N	CH.	H , H	1 9 7.6
7	CH	CH.	H , H	2127
8	N	n. C.H.	H , H	1450
9	N	n. C ₂ II ₇	H , H	1 5 0.8
1 0	CH	n, C , II ,	H , H	1702
11	N	C, H,	H , H	1 6 5.1
1 2	CH	$n_*C_4H_0$	H , H	1 8 5.6
1 8	N	H	CH ₃ , H	1923-2026
1 4	N	· B	(CH ₂) ₂	1765-2025

ル15郎、シヌー〔4‐〔4‐〔4‐〔2‐〔2 4 - V9 0 0 7 X = N) - 2 - (1 H - 1 , 2 ジオキソラン・4 - イルメトキシ]フエニル] -1 - ピペラジニル]フエニル]カルパミン酸フエ ニル5部、N,N-シメチル-4~ビリシンアミ ン1部及び1、4-ジオキサン100部の混合物 を一夜攪拌し且つ遺流させた。水を加え、鋭いて 4-メチル-2-ペンタノン及び2,2'-オキシ ピスプロパンを抵加した。全体を生成物が結晶す るまで撹拌した。結晶を炉別し、4-メチル-2 - ペンタノンから再結晶させ、シスー 8 - [4 -[4-[4-[[2-(2,4-2/2027 ** ル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル) - 1 . 3 - ジオキソラン・4 - イ ル) メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラジニル] フエニル] - 1 - (メチルエチル) - 2 , 4 - イ ミメソリジンジオン45部(898)を得た; 融点1780℃(化合物5)。

また同様の方法で次のものを製造した:

化合物	Q	R'	R"	酸点で
1.5	N	CH,	Ħ	1885
1 6	N	CH,	CH,	2084
1 7	CH	CH ₃	CH ₃	2 1 4.1
18	N	2,4 ~C l2 -C4H3	H	1 3 6.5
1 9	CH	CB _s	Ħ	173.6
2 0	CH	$2.4 - C l_2 - C_0 H_3$	H	1420
2 1	N	C_2H_0	C_1H_1	1 5 7.8
2 2	CH	C_1H_1	CH _s	1 9 3.2
2 3	N	C, H,	CH ₃	1 4 4.9
2 4	CH	$C_{\mathfrak{g}}H_{\mathfrak{g}}$	C_2H_5	1 4 0.4

特開昭59-172486 (59)

3 - [4 - [4 - (4 - ヒドロキシフエニル) - 1 - ピペラジニル] フエニル] - 1 - (1 - メ テルエテル) - 2 , 4 - イミメソリジンジオン 4.2部、シスー2-(2、4-ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミメソル - 1 - イルメチル) -1,3-ジオキソラン・4-メタノールメタンス ルホネート(エステル) 4.3 部、炭酸カリウム L 4 部及び 4 ーメチルー2 - ペンタノン 1 2 0 部 の混合物を72時間提押し且つ意成させた。反応 **品合物を冷却し、水に注いだ。生成物をソクロロ** メダンで抽出した。抽出核を水で洗浄し、乾燥し、

をも~メチル~2~ペンタノンから結晶させた。 生成物を护別し、120℃で乾燥し、シス-8-[4-[4-[4-[(2-(2,4-99== 7 + 2 - (1H - 1) + 2 - (1H - 1)メチル) - 1 . 8 - ジオキソラン・4 - イルコメ トキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニ ル】-1-(1-メナルエテル)-2、4-イミ メソリシンシオン19部(25岁)を得た;融点 177.6℃(化合物25)。

1 - [4 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) -1-ピペラジニル]フエニル]-3-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン84郎、シス-2 - (2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-1,8,4-トリアゾル・1 ~イルメチル) - 1 ポネート(エステル)5.6部、炭酸カリウム28

部、シメチルスルホキシド20部及び1-フタノ ール 6 4 部の混合物を 3 時間攪拌し且つ環流させ た。冷却後、水200部を加えた。沈殿した生成 物を伊別し、水及び1~プタノールで洗浄し、乾 燥し、シリカケル上で、痔離剤としてトリクロロ メタン及びメタノール(9 9.5: 0.5 容量部)の 混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによ つて精製した。純フラクションを捕集し、香桂剤 を蒸発させた。残液を1-プタノール160部か **ら結晶させ、シス-1-[4-[4-[4-[(2** - (2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアソル-1-イルメチル)-1 , 3 - ジオキソラン・4 - イルリメトキシリー 3 - メチルーを,4-イミメソリジンジオン21部 (33%)を得た;融点2368℃(化合物26)。 また同様の方法で次のものを製造した:

VX-1-[4-[4-[4-[[2-(2,4

戸邊し、そして蒸発させた。改流をシリカケル上

で、褡離剤としてトリクロロメタン及びメタノ…

ル(985:0.5容量部)の混合物を用いて、カ

ラムクロマトグラフィーによつて精製した。 純フ ラクションを捕集し、幣離剤を蒸発させた。 残盗

> - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 -イル】メトキシ】フエニル】 - 1 - ピペラシニ ル]フエニル] - 8 - メチル - 2 , 4 - イミメソ リシンシオン:融点2879℃(化合物27)。

- ジクロロフエニル) - 2 - (1月 - イミダゾル

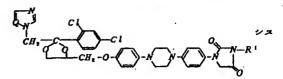
1-〔4-〔4-(4-ヒドロキシフェニル) - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 3 - (1 - メ テルエテル) - 2 。4 - イミメソリジンジオン 26部、シスー8~(2,4-ジクロロフエニル) - 2 - (1*H* - 1 , 2 , 4 - トリアソル - 1 - イ ルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラジー 4 - メタノ ールメタンスルホネート(エステル) 5.5 部、炭 酸カリクム2部及び1~プタノール160部の混 合物を 8 時間攪拌し且つ還旋させた。次に更にシ スー8-(8,4~シクロロフエニル)-2~ (1#-1,2,4-トリアソル-1-イルメテ

ル) - 1 , 3 - ジオキソラン・4 - メタノールメタンスルホネート (エヌテル) 2 5 部を加え、環 流下での機控を 8 時間続けた。反応混合物を冷却し、水 2 0 0 部を加えた。機控した腰、 优酸した 生成物を炉別し、1 - ブタノールから結晶させ、 シス-1 - [4 - [4 - [6 2 - 4]]] - 2 - 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 月 - 1 , 2 , 4 - リアゾル - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキンラン・4 - イル] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラシニル] フエニル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - 1 ミダンリシンシオン 4 2 部 (654) を得た; 融点 2 2 7.1 ℃ (化合物 2 8)。 同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用



いて、また次のものを製造した:

- У/ппух=ル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 キソラン・4・メタノールメタンスルホネート (エステル) 8.7部、炭酸カリウム3部及び1-フォノール160部の混合物を一夜攪拌し且つ選 從させた。反応混合物を冷却し、水100部を加 えた。沈殿した生成物を沪別し、乾燥し、シリカ ケル上で、裕離剤としてトリクロロメタン及びメ メノール(99:1容量部)の混合物を用いて、 カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純 フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残 液を1-アタノールから結晶させ、シズ-1-[4-[4-[4-[(8-(8,4-2000 フェニル) - 2 - (18-1,2,4-トリアゾ ルー1-イルメテル)・1 、3 ・ジオキソラン・ 4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジ ニル]フエニル] - 8 - メテル - 2 - イミアゾリ



化合物	Q	R1	融点 ℃
2 9	C H	(CH ₃) ₂ CH	2322
3 0	N	π . C_4H_3	1807
8 1	CH	C_1H_1	2 3 5. 4
3 2	N	C, H,	2 2 8.6
8 3	N	π . $C_1 B_7$	1 9 5. 4
3 4	CH	$n_*C_8H_7$	1 9 9.5

94 4 4

1 - [4 - [4 - (4 - ヒドロキシフエニル) - 1 - ピペラシニル]フエニル] - 3 - メチルー 2 - イミダゾリジノン 5 部、シス-2 - (2,4

レノン 7.8 部(825)を得た;融点 205.8℃ (化合物 35)。

阿様の方法に従い、適当な出張物質の当量を用いて、また次のものを製造した:

$$C_{H_{\bullet}} - C_{I}$$

$$C_{H_{\bullet}} - C_{I}$$

$$C_{H_{\bullet}} - C_{I}$$

$$C_{H_{\bullet}} - C_{I}$$

化合物	Q	R1	融点 ℃
8 6	N	C ₂ H ₅	1983
3 7	CH.	C_2H_3	2 0.5.8
8 8	CH	n. C. H.	1595
3 9	N	n , $C_{k}H_{7}$	1798-1810
4 0	CH	n , $C_{\delta}H_{7}$	1 8 9.2 - 1 9 1.8
4 1	CH	i . $C_{\bullet} B_{\tau}$	2098-217.5
4 2	N	$i.C_{\bullet}H_{\dagger}$	1990-2000
4 8	СH	CH,	2 1 5.4

特開昭59-172486 (61)

また阿様の方法で次のものを製造した:

化合物	Q	15	R1	心 (
44	N	2 A - C l2 - C0 H0	n. C. H.	1522
4 5	N	4 -C 1 -C4 H4	n , C_kH_{τ}	1948
4 6	N	2-Br, 4-Cl-C ₆ B ₈	n, C, H_{γ}	1 8 1.0
4 7	CB	4 - P - C ₀ H ₄	n. C, H,	1751
4 8	N	2 -C 1 -C.H.	n. C, H,	1622
4 9	N.	$4-B\tau-C_6H_4$	n. C ₁ H ₁	2 0 1.5
5 0	CH.	2-C1,4-F-C ₆ H ₂	n. C ₈ H ₁	1 6 1.6

突 旅 例 4.5

4 - [4 - [4 - [(8 - プチルテトラヒドロ - 1 , 8 - チアジン - 2 - イリデン) アミノ)フ

クションを捕集し、密離剤を蒸発させた。残密を 4-メチル-2-ペンタノンから結晶させた。生 成物を炉別し、乾燥し、シス-4-[4-[4-[[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1 H-1,2,4-トリアソル-1-イルメチ ル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキ シ)フエニル]-1-ピペラジニル]-N-(3 -プチルチトラヒドロ-2 H-1,3-チアジン -2-イリデン)ペンセンアミン38 部(68 を) を得た;酸点1908 で(化合物51)。

実 施 併 4 8

4 - 〔4 - 〔4 - 〔(8 - メテル2(8 H) -ナアゾルイリデン)アミノコフエニル〕 - 1 - ピ ペラピニル〕フエノール 3 部、シスー2 - 〔2。 4 - ピクロロフエニル) - 2 - 〔1 H - イミメソ ル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン -4 - ナタノールメタンスルホネート(エエテル) エニル] - 1 - ピペラシニル] フェノール & 8 部、シスー 2 - (2,4-シクロロフエニル) - 2 - (1 H - 1,2;4-トリアゾル - 1 - イルメテル) - 1,8 - ジオキソラン・4 - メタノールメタンスルホネート (エステル) 4 2 部、炭酸カリウム 1 4 部及び 2 - プロパノール 1 6 0 部の混合物を 3 時間境拌し且つ澄流させた。更にシス~ 2 - (2,4-シクロロフエニル) - 2 - (1 H - 1,2,4-トリアゾル・1 - イルメテル) - 1 ,3 - ジオキソラン・4 - メタノールメタンスルホネート (エステル) 2 1 部を加え、境拌を還流温度で 2 日間続けた。冷却後、水300部を加えた。沈殿した生成物をが別し、水及び 2 - アロパノールで洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。残渣をシリカケル上で、溶離剤として、物能列として、水及びメタノール (9 9:1 容量部)の 場合物を用いて、炉過によつて物製した。無フラ

3.5部、炭酸カリウム1.4部及び2-プロパノール160部の混合物を週末まで撹拌し且つ遺流させた。更にシス-2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1ガーイミダゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)3.5部及び炭酸カリウム1.4部を加え、撹拌を避流下で24時間続けた。冷却後、水200部を加えた。沈殿した生成物を炉別し、水及び2-プロパノールで洗浄し、シリカゲル上で、溶解剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:17容量的)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフイーによつて精製した。親フラクションを捕集し、溶離剤をせ、シス-4-[4-[4-[2-(2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1ガーイミダゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシフー

特開昭59-172486 (82)

エニル] - 1 - ピペタシニル] - N - (8 - メチル - 2 (8 H) - チアソルイリデン) ペンセンアミン 4 1 部 (7 4 5)を得た; 融点 1 9 2 3 ℃ (化合物 5 2)。

また同様の方法で寸のものを製造した: シス・4 - 〔4 - 〔4 - 〔2 - (2 , 4 - ンク ロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリ アソル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - シオキソラ

ブンルー1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラ ン - 4 - イル〕メトキン〕フエニル〕 - 1 - ピペ ラジニル〕 - N - (8 - エテル - 2(H) - チア ゾルイリデン)ペンセンアミン:敵点1g 6.8℃

(化合物58);

シス-4-[4-[4-[[2-[2,4-ジク ロロフエニル]-2-[1ガーイミダゾル-1-イルメテル]-1,3-ジオキンラン・4-イル] メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]-N

~ (3:- エナルー8(8月) - ナアソルイリデン)

アゾル・1・イルメチル)・1,3・ジオキソラン・4・イル】メトキシ】フエニル】・1・ピペランニル】・N・〔3・〔1・メチルプロピル)・2(3H)・チアゾルイリデン】ペンセンアミン; 触点1514℃(化合物57);
ンス・4・〔4・〔4・〔〔2・〔2,4・ジクロフエニル)・2・〔1H・1,2,4・トリアゾル・1・メチル)・1,3・ジオキソラン・

Tソル-1-メテル)-1,3-ジオキソラン4-イル]メトキシ]フエニル]-ピペラシニル]
-N-(3-(1-メテルエテル)-2(3月)
ナアゾルイリデン]ペンセジアミン:酸点19&1
で(化合物5 8);及び
シス-4-[4-[4-([2-{2,4-シク

ロロフエニル) - 2 - (1B - A : B : A - A : B : A -

ペンセンアミン; 融点1630℃(化合物54);

シス-4-[4-[4-[[2-(2,4-シク
ロロフエニル)-8-(1B-1,2,4-トリ
アゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオギソラ
ン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペ
ラジニル]-N-(8-メチル-2(3B)-テ
アゾルイリデン)ペンセンアミン; 融点177.5
℃(化合物55);

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-シク ロロフエニル-2-(1 H- イミダゾル-1-イ ルメテル)-1,3-シオキソラン-4-イル] メトキン]フエニル]-1-ピペラジニル]-N -[3-(1-メテルプロピル)-2(3 H)-テアゾルイリデン]ペンセンアミン; 融点 t 6 0.4 ℃(化合物 5 6);

シス-4-[4-[4-[[2~(2,4-*Vク* ロロフエムル) - 8 - (L H - 1 , 8 , 4 - トリ

アソルイリヂン]ペンセンアミン; 融点1786 ℃(化合物59)。

數 施 例 47

特園昭59-172486 (63)

突 施 例 48

シスー 8 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔〔2 - 〔2 , 4 - レクロロフエニル〕 - 2 - 〔1 B - 1 , 2 , 4 - トリアゾルー 1 - イルメナル〕 - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 8 - メテル - 2 , 4 - イミギゾリジンジオン 5 部、5 0 多水素化ナトリウム分散体 0.3 8 部及びシメテルスルホキシド100 部の混合物を発泡が終了するまで推律

した。1-アロモプロパン101部を加え、撹拌 を宣温で1時間続けた。反応混合物を水に注いだ。 生成物をソクロロメタンで抽出した。抽出液を水 て洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。 残盗をシリカケル上で、辞離剤としてまずトリク ロロメタン及びメタノール(99:1 容量部)の 混合物、次化トリクロロメタン及びメタノール (995:05容量部) の混合物を用いて、カラ ムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラ クションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を エタノールから結晶させ、シス-3-[4-[4 - [4 - [[2 - [2 . 4 - リクロロフエニル] - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - F リアゾル - 1 - イ ルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル〕 メトキシ】フエエル) - 1 - ピペラジニル] フエ ニル] ~ 5 ~ メチル - 1 - プロピル - 2 , 4 ~ イ ミグゾリジンジオン24部(448)を得たし触

点1837℃(化合物61)。

また同様の方法で次のものを製造した:

ンス-1-プチル-3-[4-[4-[4-[2 -(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1 ,3-ジオキンラン-4-イル)メトキシ]フエ ニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-5-メ チル-2,4-イミダブリンンジオン;融点 1321℃(化合物62);

ンス・3・〔4・〔4・〔4・〔[2・(2,4 ・ジクロロフエニル)・2・(1H・イミダソル -1・イルメテル)・1,8・ジオギソラン・4 ・イル〕メトギン〕フエニル〕・1・ピペラシニ ル〕フエニル〕・1・エチル・5・メテル・2, 4・イミダソリジンシオン; 酸点15 2.6℃(化 合物63);

VX-8-[4-[4-[4-[2-(2,4

- リクロロフエニル) - 2 - (IH - 1, 2, 4 - トリアソル - 1 - イルメチル) - 1, 3 - ジオ サソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラシニル〕フエニル〕 - 1, 5 - ジメチル - 2, 4 - イミダソリシンジオン;触点1718 ℃(化合物 6 4); シス-3-[4-[4-[4-[2-{2,4]

シス-8-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - シクロロフエニル] -2-(1H-1,2,4 -トリアソル-1-イルメチル) -1,3-ジオ キソラン-4-イル]メトキシ]フエニル] -1 -ピペラシニル]フエニル] -1-エチル-5-メチル-2,4-イミメソリジンジオン:酸点 1545℃(化合物65);

特商昭59-172486 (84)

ル】フエニル】- 5 - メテル- 1 - プロピル- 2 , 4 - イミダソリシンシオン; 酸点 1 4 2 0 ℃ (化合物 6 6);

シス-1-プチル-3~[4-[4-[12 -(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1*B*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオギ ソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-5-メチル-2,4 -イミダゾリシンジオン:酸点1238℃(化合 物67);及び

テル・5,5 - ジメチル・2,4 - イミダンリシンシオン3.2部(8.8%)を得た;酸点1.6.5.0℃(化合物7.0)。

また同様の方法で次のものを製造した:

化合物 低	Q	R'	● 点点
70	N	.i . C. H.	1 2 9.6
7 1	N	CH _a	180.7
7 2	N	n , C_3 H_7	2034
7 8	N	*. C. H.	1826
7 4	CH	CH ₃	2285
75	CB	C ₂ H ₅	1906

突 柏 例 4 9

プロモエダン1部、シス・3・(4-[4~
(4-[(2-(2,4~レクロロフエニル)~
2-(1月-1,3,4-トリアゾル・1-イル
メテル)~1,3~ゼオキサン・4~イル]メト
キン]フエニル]~1-ピペラシニル]フエニル]
-5,5~ゼメテルー2,4~イミダンリジンン
オン 3 5 部、水酸化カリウム 0.5 部及び シメテル
スルホキンド5 0 部の混合物を室温で一夜撹拌し
た。反応混合物を水に注いだ。生成物をシクロロ
メダンで抽出した。抽出物を水で洗浄し、乾燥し、
が選し、そして蒸発させた。残渣をメタノールか
ち結晶させ、シス・3~[4-[4-[2]
-(2,4-レクロロフエニル)~2-(1月~
1,2,4-トリアゾル・1-イルメテル)~1
,3~ジオキンラン-4-イル]メトキシ]フエニル]~1-ピペラジェル]フエニル]~1-エ

化合物	Q	R	融点 ℃
7 6	CH	n, C ₂ H ₇	1080
7 7	CH	i. C ₁ H ₇	1 2 5.6
7 8	CH	π. C ₄ H ₉	1 3 3 0
7 9	CH	$G_2H_0O(CH_2)_2$	1 3 3 0
8 0	CH	CH ₂ O (CH ₂) ₂	1526
8 1	CH	$n_*C_2H_7O(CH_2)_2$	1 4 5.6
8 2	CH	$i. C_1 H_7 O(CH_2)_2$	1 4 9.7
8 3	CH	$i_* C_B B_T - C B_2$	3 4 4 1
8 4	CH	$\pi_i C_3 \mathcal{H}_{i1}$	7 9.8
8 5	CH	CH, OCH,	1 2 2 1
8 6	CH	$C_2H_3(CH_3)CH$	109.9
8 7	CH	C ₂ H ₇ (CH ₃) CH	1 2 9, 1
8 8	CH	$i, C_2H_7(CH_2)_2$	187.4
8 9	CB	C_9H_9	
90	N	CH, O (CH,);	1795

化合物	Q	R1	酸点 °C
9-1	N	n. C ₂ H ₇ ~ (CH ₂) ₂	1 6 8,0
9 2	CH	CH₂=CH - CH₂	1127
9 8	N	$i.C_{\mathbf{x}}H_{\mathbf{T}}O\left(CH_{\mathbf{x}}\right)_{1}$	1 2 6.8
9 4	CH	i.C ₂ H ₂ O(CH ₂) ₂	1512
9 5	CH	2-C1-4-L9EV=N	190.6
9 6	N	C_2B_0 (CB_2) CB	1 5 0.1
9 7	N	2-01-4-273 222	1965
9 8	N	C, H, CH,	1861
9 9	N	i. C ₁ H ₇ CH ₂	1982
100	CH	СН, ОСИ,	1 2 2 1
101	N.	$i. C_2 H_7 (CH_2)_2$	1769
102	N	n. C. H.,	1680
103	CH	HC □ C - CH₂	1998

で抽出した。抽出液を乾燥し、炉巡し、そして蒸 発させた。残液をシリカゲル上で、溶離剤として トリクロロメタン及びメタノール(98:8容量 部)の混合物を用いてカラムクロマトクラフィー によつて精製した。純フラクションを捕集し、静 離剤を蒸発させた。 残権を 8 - プロパノン中で砕 解した。生成物を沪別し、140℃で48時間乾 焼し、シスーも-〔4-〔4-〔4-〔〔2-(2, 4-90007224) - 2 - (1B-1)・2・4~トリアソル・1・イルメチル)-1, 8 - ジオキソラン・4 - イル]メトキシ]アエニ ル]・1 ~ピペラジエル]フエエル] ~ 1 , 2 , 4-トリアゾリシン-8,5-シオン25部(58 多)を得た;融点210.8℃(化合物104)。 また門様の方法で次のものを製造した: VX-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - リクロロフエニル) - 2 - (1日 - イミドリル

奥 施 例 5 0

ヒドラリンカルポン酸エチル1部、シスー〔4 ... -[4-[4-[2-(2,4-V/DDD]x= ル) ~ 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゲル - 1 -イルメテル) - 1 、3 - ジオキソラン・4 - イ · ルメトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フ エニル〕カルパミン酸フエニル5部、N,N-ジ メナル・4-ピリシンアミン1部及び1,4~シ オキサン100節の混合物を一夜攪拌し且つ混流 させた。反応混合物を冷却し、水に注いだ。生成 物をジクロロメタンで抽出した。抽出被を水で洗 静し、乾燥し、そして蒸発させた。残渣を4-メ テルー2-ペンタノンから結晶させた。生成物を 伊別し、2-プロペノール40部及び水75部の 混合物中で50多水酸化ナトリウム溶液7.5部と、 共に、金ての固体が静欲になるまで撹拌した。と の落放を酢酸で中和し、生成物をジクロロメダン

- 1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニ ル〕 - 1 , 2 , 4 - トリアソリシン - 8 , 5 - ジ オン;酸点 2 5 6 0 ℃(化合物 1 0 5)。

赛 前 例 5 1

イ3.46部、シスー4~(4~(4~(4~ ((3~(2,4~シクロロフエニル)・2~ (1月~イミダソル・1~イルメテル)・1,3 ~ジオキソラン~4~イル)メトキシ]フエニル] ~1~ピペラジニル]フエニル]・1,2,4~ トリアゾリジン~3,5~ジオン4部、水酸化カ リウム1部及びシメテルスルホキシド100部の 混合物を強限で2時間授神した。反応混合物を水 に注ぎ、生成物をシクロロメタンで抽出した。抽 出被を水で洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発 させた。残液をシリカケル上で、溶解剤としてト リクロロメタン及びメタノール(925:0.5容

特問昭59-172486 (88)

最部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラブ イーによつて精製した。 納フラクションを抽袋し. 榕薩剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペ ンタノンから結晶させ、シスー4-〔4-〔4-[4 - [[2 - (2, 4 - 2) p p p z z z x] - $2 - \{1H - 1 \notin FJR - 1 - 1R \notin FR\} - 1$, 8 - ジオキソラン・4 - イル] メトキシ] フェ ニル] - 4 - ピペラジニル] フエニル] - 1 , 2 - ジエテルー1,2,4~トリアゾリジン~8, .5-ジオン22部(51ぎ)を得た;融点1804 ℃(化合物106)。

同様の方法に従い、適当を出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

シス-4-[4-[4-[4-[2-12.4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1月 - イミダゾル - 1 - イルメチル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - イル] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラジニ

シス-1,2-ジプテル-4-[4-[4-[4

ル]フエニル] - 1 , 2 - ジプロピル - 1 , 2 , 4-トリアソリジンー3,5-ジオン;融点 1507℃(化合物107); yz-4-[4-[4-[4-[[8-(2,4 - V/DD7X=x)-2-(1H-1,2,4 - トリアソル・1・イルメチル)-1,3-ジオ キッラン・4~イル〕メトキシ〕フエニル〕~1 - ピペラジェル] フエニル] - 1 , 2 - ジエチル - 1 、2 、4 - トリアソリジン - 3 、5 - ジオン - 8 . 5 - ション:融点 i 3.5 C (化合物 108): シス-4-[4-[4-[4-[[2-{2.,4 -900071100 - 2 - (1B - 1, 2, 4)- トリアソル・1・イルメテル) - 1 , 3 - ジオ キンラン・4ーイルリメトキシリフエニルリー1 - ピペラジニル】フエニル】 - 1 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアソリジン - 3 , 5 - ジオン;

融点1998℃(化合物109);

- ([2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 -(1 H - イミダソル - 1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラン・4 ~ イル] メトキシ] フエニル] -1-ピペラジニル]フエニル]-1,2,4-トリアゾリジンーる。もージオン:酸点1414 ℃(化合物110); シス・4~[4-[4-[4-[[8-12,4 - ジクロロフエニル) - 2 - (13-1.2.4 -トリアゾル・1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオ キソラン・4-イル〕メトキシ〕フエニル〕-1 - ピペラジニル]フエニル] - 1 , 8 - ジプロピ ルー1、2、4~トリアソリシン-8、5~シオ ン;融点1891℃(化合物111); シスー1,2-プテルー4-〔4-〔4-〔4-゛ [[2-(2,4-ジクロロフエニル]-2-(1*B*-1,2,4-トリアソル-1-イルメチ

ル)-1,8-ジオキソラン・4-イル)メトキ シ]フェニル]-1-ピペラジニル]フエニル] -1,2,4-トリアゾリジン-8,5-ジオン; 融点[201℃(化合物112);及び・ 2x-4-[4-[4-[4-[2-(2,4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1月 - イミダゾル -1-イルメチル) -1,8-ジオキソラン -4 ~イル]メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラシニ ル] フエニル] - 1 , 2 - ジメテル - 1 , 2 , 4 - トリアソリシン - 3 , 5 - シオン;融点2047 で(化合物113)。

夹 施 例 5 2

Vx-4-[4-[4-[4-[2-12, · 4 - 29007 x = A) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4-トリアソル・1-イルメテル)~1,3~ジ オキソラン・4ーイル〕メトキシ〕フエニル〕・ 1-2490=172=17-1,2;4-1

特徵昭59-172486 (67)

リアソリジン・3,5~ジオンR8部、水酸化カ リウム 1.2 郎及び シメテルスルホキシド100部 の提择された混合物に1,8-シプロモプロパン 25部を摘下した。 添加終了級、攪拌を30分間 続けた。反応混合物を水に注いだ。生成物をソク ロロメタンで抽出した。抽出放を水で洗浄し、乾 集し、炉油し、そして蒸発させた。残渣をシリカ ゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメ タノール(98:2容量部)の混合物を用いて、 カラムクロマトケラフィーによつて精製した。純 フラクションを捕集し、搭離剤を蒸発させた。残 統を1-プタノールから結晶させ、シス-2-[4-[4-[4-[2-12,4-2000 フエニル)~2~(1ガー1,2,4~トリアゾ ルーI-イルメテル)-1,3-シオキソラン-4 - イルコメトキシコフエニルコー1 - ピペラジ ニル】フエニル】 ジヒドロー 1 日 、5 日 - ピラゾ

ロ [1 , 2 - a] [1 , 8 , 4] テトラゾール~ 1 , 3 (2 H) - ジオン 5 1 部を得た; 股点 2 2 3 8 ℃ (化合物 1 1 4)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス・2 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔〔2 - 〔2 - 〔2 , 4
- Vクロロフエニル) - 2 - 〔1月 - イミダゾル
- 1 - イルメテル) - 1 . 3 - Vオギソラン - 4
- イル] メトキン] フエニル] - 1 - ピペラジニ
ル] フエニル] ジヒドロ・1月 , 5月 - ピラゾロ
[1 , 2 - α] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1
, 3 (2月) - Vオン; 酸点 2 4 9.2℃ (化合物

シス-2-[4-[4-[4-[8-(2,4 - レクロロフエエル) - 2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾル-1 - イルメテル) - 1, 3 - ジオ キソラン - 4 - イル】メトキン】フエニル】 - 1 - ピペラジエル】フエエル】 - 5, 6, 7, 8 -

115);

ナトラヒドロ-1 H- [1,2,4]トリアソロ
(1,2-a]ピリメシン-1,3(2H)-ジ
オン; 融点1947℃(化合物116); 及び
シス-2-[4-(4-[4-[[2-(2,4
-ジヒドロフエニル)-2-(1H-イミメソル
-1-イルメナル)-1,3-ジオキソラン-4
-イル]メトキン]フエニル]-1-ピペラジニ
ル]フエニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ
-1 H- [1,2,4]-トリアソロ[1,2a]ピリメシン-1,3(2H)-ジオン; 酸点
200.5℃(化合物117)。

突 施 例 5 8

フエニル $\} - N' - (2 - ヒドロキシエチル) - N'$ - メチルテオウレア 5.4 部の機律された懸得骸化、 **ジクロロメタン130畝中の塩化チオニル192** 部の密放を簡下した。温度を氷ノ塩俗中で冷却し て0℃以下に保持した。添加終了後、攪拌を宣温 で2時間続けた。反応提合物を炭酸水素ナトリウ ム榕被中で中和した。潜を分離した。有機層をシ リカケル上で、溶血剤としてドリクロロメタン及 びメタノール(99:1容量郎)の混合物を用い て、炉過によつて精製した。純フラクションを捕 集し、耐酸剤を蒸発させた。残液をエタノールか ら結晶させ、シスー4-〔4-〔4-〔〔2-(2,4~ジクロロフエニル)~2~(1H~1 , 2 , 4~トリアソル・1-イルメチル)-1 , 3 - ジオキソラン・4 - イルコメトキシコフエニ ル 3 - 1 - ピペラシニル 3 - N - (8 - メテル -2-チアゾリシニリデン)マンセンアミンL7部

[895] を得た; 融点 1648℃ (化合物 118)

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:

化合物	Q	R³	塩または 塩基型	プ点類
119	CH	C_2H_0	塩基	1 4 2 7
1 2 0	CH	\$. C . H _T	塩基	1831
1 2 1	N	$C_1 H_0$	C _t H _t OB	1481
1 2 2	N	C _t H _s (CH _s)CH	塩差	1 2 5. 5
1 2 3	CH	i. C, H,	塩基	1049-108
1 2 4	CH	n. C. H.	塩基	649-73

化合物			塩または	
- A6.	Q	R¹	塩基型	● ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
1 2 5	N	u. C_1H_7	塩基	1788-1756
126	N	i. C. H.	塩基	1791-1801
1 2 7	ÇĦ	CR _s	塩基	1 5 2.8
128	N	4. C4H.	填盖	1897
1 2 9	·CH	n. CsHT	塩基	1 4 9.2
180	N	π . $C_1 B_{11}$	塩基	167.7
181	CH	n. C₃H₁₁	塩基	1 1 7.7
132	CH	$(C_2H_1)_2CL$	/ 塩基	8 6. 3
133		C ₂ H ₈ (CH ₂) Ch		1264
184	N	$(C_2H_1)_2CH$	塩基	1 2 3 2
1 3 5	N	n. C4 H	堪基	1 7 5.6
186	N	C _t H _t (CH _t) CH	CH。 塩基	1721
187	N	€. C ₃ B ₁₁	塩基	1835
188	N	n. C.H.(CH	()CE·塩基	1661
189	N	· -		1 6 5. 2
140	CB	. C ₀ H ₃	$H_{\mathbf{z}}O$	9 7. 7

突 施 例 5 4

ックロロメタン130部中のシス・N-(4[4-[4-[2-(2,4-ソクロロフエニ
ル)-2-(1B-1,2,4-トリアソル-1
-イルメテル)-1,3-ジオキソラン・4-イ
ル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジコル]
フエニル]-N-(1-エテルプロピル)-N(2-ヒドロギシエテル)ウレア5部の機件され
且つ冷却(氷浴)された搭板に塩化チオニル24
部を加え、全体を室温で1時間機件した。反応混合物を鉄酸水果ナトリウム溶液で中和し、層を分離した。有機相をシリカケル上で、整離剤として
トリクロロメタン及びメタノール(995:0.5
軽量部)の混合物を用いて炉過した。炉液を蒸発させ、残液をエタノールから結晶させ、シス・4
-[4-[4-[2-(2-(2,4-シクロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-トリアソルー

1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペタシニル〕 - N - [3 - (1 - エチルプロピル) - 2 - オキサソリシニリデン]ペンセンフミド43部(895)を得た、融点1781℃(化合物141)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

化合物	Q	R¹	27 点蝴
1 4 2	CH	C, H,	1925
148	N	CB,	1 8 7.0
144	N	C, H,	1 4 9.1

.特間昭59-172486 (69)

1		-	v	*	+	y	9	ン	-	4	-	1	æ)	¥	ት	*	'n)	7	エ	=	r)
4		-	1	-	وع	~	9	v.	=	r)	7	エ	=	x	כ	-	N	' –	•	2	-	Ł	
		۲	10	+	シ	ı	f :	r)	-	N	' -	ſ	1	-	×	Ŧ	x	プ	p	Ŀ	بد)	
		+	×	ゥ	v	ァ	8.	8	部	ŧ	_	部	づ	っ	tn:	£.	九	.	85 5	加	終	7	茯	•
		挽	拌	を	1	時	(M)	统	ゖ	t	•	反	庀	進	ŧ	怮	を	炭	憇	水	柔	ナ	۲	
		9	ゥ	_	榕	該	て	中	和	し		R	ŧ	分	離	L	九	•	有	棳	相	ŧ	シ	
l		y	カ	9	x	Ŀ	で		榕	離	劑	٤	L	て	۲	ŋ	1	0	n	¥	ş	ン	及	
1		U	×	g	,	-	x	(9	9	:	1	容	最	部)	Ø	洒	合	铀	ŧ	用	S	
1		7	F	過	L	t		F	被	ŧ	燕	発	ð	步		费	挤	ŧ	シ	ij	Þ	•	r	
l		ىل	τ		溶	胺	劑	۲	i	τ	×	+	r	~	×	÷	ン	及	v	J .	9	,	_	
ļ		· JL	(9	0	:	1	0	Ð	批	BB)	Ø	混	ŧ	锄	£	用	~	τ	•	Þ	,	
		٠.	1	p	•	ŀ	•	5	ァ	1	_	(Ħ	P	L	c)	K	ľ	9	τ	ŦĦ	製	
1	18	レ	ħ		柙	フ	5	1	v	ø	ン	ŧ	榷	樂	L		育	離	剤	ŧ	萩	弱	đ	
7 6	τ.	뇬	九	•	跌	撤	ŧ	シ	ŋ	カ	'n	r	£	て	•	档	離	劑	٤	L	τ	۲	ŋ	
	<u>.</u>	1	=	0	×	ş	ν	及	U	¥	g	,	-	r	(9	7	:	3	容	M	稲)	

の混合物を用いて、*HPLCに*よつて分離した。 第一フラクションを構築し、糖酸剤を蒸発させ

化合物	Q.	R1	数点 C
1 4 5	N	n. C ₃ H ₇	1440
146	N	n. C. H.	1 8 5.6
1 4 7	N	i. CsH7	189.1
148	N	C_2H_0 (CH_2) CH	1 7 5.8
1 4 9	N	i. C, B11	1 4 9.7
150	N	C_2H_1 (CH_2) $CHCH_2$	1191
151	N	i. C ₄ H ₉	1 4 9.8
1 5 2	N	n, CaHT (CHa) CH	1 5 0.1
153	CH	C_2H_3 (CH_3) CH	1423

夹 施 例 5 5

塩化チオニル 8 部及び ジクロロメタン 1 9 5 部 の機抑され且つ冷却 (水/塩裕) された混合物に 0 ℃以下の温度でシス・ N - (4 - (

た。残液を 4 - メテル - 2 - ペンタノン及び 2,2'- オキシピスプロパンの混合物から結晶させ、 シス - 1 - (4 - (4 - (4 - (2 - (2 , 4 - V))) - 2 - (1 H) - 1 き メンルー1 - イルメテル) - 1 ,3 - Vオキンラン - 4 - イル) メトキシ) フエニル) - 1 - ピペラシニル) フエニル) - 3 - (1 - メテルプロピル) - 2 - イミメンリシンテオン 0.8部(10手)を得た; 酸点 16 18 C (化合物 15 4)。

第二フラクションを抽集し、搭離剤を蒸発させた。残値を4~メテル・2・ペンタノン及び2。
2'・オキシピスプロペンの混合物から結晶させ、
シス・N・[3-(1-メテルプロピル)・2・
ナアソリシニリデン]・4~[4-[4-[2
-(2,4~シクロロフエニル)・2・(1 H・
イミダゾル・1・イルメテル)・1,3~シオキ
ソラン・4・イル]メトキシ]フエニル]・1・

ピペラシニル] ペンセンTミン Q.8 部(10 %) を得た;触点12 1.0 ℃(化合物155)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-1-[4-[4-[4-[(2-(2,4
-ジクロロフエニル)-2-(1ガーイミダゾル
-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4
-イル)メトキシ)フエニル]-1-ピペラジニ
ル]フエニル]-3-(2-メテルプロピル)2-イミダソリジンテオン; 励点1653℃(化
合物156); 及び

ンス・4・(4・(4・(2・(2・4・シクロロフエニル)・2・(1 H・イミダソル・1・イルメテル)・1、3・ジオキンラン・4・イル)メトキン]フエニル)・1・ピペラシニル)・N・(3・(2・メテルプロピル)・2・チアンリンニリデン]ペンセンブミン; 敬点1346℃(化合物157)。

特爾昭59-172486 (70)

爽 施 卯 56

シクロロメタン130部中の塩化チオニル 3.2 部の提拌された溶液に、氷/塩裕で冷却しながら 0 ℃以下の温度で、C 2 6 0 部中のシス-N-[4-[4-[4-[(2-(2,4-2)00 フエニル) - 2 - (1 # - 1 , 2 , 4 - トリアソ ルー1~イルメチル)~1.3~ジオキソラン~ 4‐イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラシ ニル〕フエニル] - N - エチル - N - (8 - ヒド ロキシプロピル)ウレア 5.5 部の粉液を摘下した。 抵加終了後、撹拌を1時間続け、全体を電磁にし た。との混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和 し、層を分離した。有機層をシリカゲル上で、路 難剤としてまずトリタロロメタン及びメタノール (98:2容量部)の混合物並びにトリクロロメ タン及びメタノール(95:5容量部)の混合物、 次にトリクロロメタン及びメタノール(B5:8

容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて2回特製した。純フラクションを 捕集し、溶離剤を蒸発させた。残骸をエダノール から結晶させ、シスー 4 - 〔4 - 〔2 -(2,4-ソクロロフエニル)-2-(1月-1, 2,4-トリアゾル~1-イルメチル)-1, 8-ジオギソラン・4-イル]メトギシ]フエニ ル)-1-ピペラジニル]-が-(3~エチルー ナトラヒドロー2月-1,3-オギサジン・2-イリデン)ペンセンアミンアルコール(1:1) 26郎(45%)を得た; 触点1015℃(化合物158)。

実 始 例 57

レクロロメタン 1 8 0 部中の塩化テオニル 2 4 即の密放化、氷ノ塩浴で冷却しながら 0 ℃以下の 磁度で、レクロメタン 2 6 0 部中のシスーパー 【4-【4-【4-【4-【8-(8-4-ビタロロ

フエニル) - 2 - (1 年 - 1 , 2 , 4 - 1 リアゾ ルーミーイルメテル) - 1 . 8 - ジオ中ソランー 4-4ル〕メトキシ〕フエニル〕-1-ピペラジ ニル] - N - エチル - N - (8 - ヒドロキシプロ ピルーチオウレア 7.3 部の溶放を摘下した。 弧加 終了後、攪拌を1時間続けた。混合物を炭酸水素 ナトリウム溶液で中和し、層を分離した。有機層 も蒸発させた。鉄液をシリカゲル上で、整離剤と してトリクロロメタン及びメタノール (99:1 容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラ フィーによつて精製した。第二のフラクションを 捕染し、溶顔剤を蒸発させた。残渣を酢酸エテル から結晶させた。生成物を伊別し、80℃で乾燥 ピストルにて乾燥し、シスー4-{4-{4-[[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(111-1,2,4-トリアゾル・1-イルメテ ル)‐1,3‐ジオキソラン‐4‐イル.〕メトキ

·シ]フエニル] - 1 - ピペラシニル] - N - (8 - エテルーテトラヒドロ - 2 H - 1,8 - チアシ ン - 2 - イリデン) ペンセンアミン31部(48 ※)を得た:融点1604℃(化合物159)。

また同様の方法で次のものを製造した:

ンス・4-[4-[4-[[2-(2,4-ンク
ロロフエニル]-2-(1H-イミダソル-1イルメテル]-1,3-シオキンラン・4-イル]
メトキン]フエニル]-1-ピペラジニル]-N
-(3-エテル・テトラヒドロ-8H-1,3テアジン・2-イリデン)ペンセンアミン;酸点
1315℃(化合物160);及び
ンス・4-[4-[4-[[2-(2,4-ンク
ロロフエニル]-2-(1H-イミダソル-1イルメテル]-1,3-ジオキンラン・4-イル]
メトキン]フエニル]-1-ピペラジニル]-N
-(3,4,5,6-テトラヒドロ-3-(1~

持周昭59-172486 (71)

メテルエテル) - 2 H - 1 , 3 - チブジン - 2 -イリデン)ペンセンアミン;酸点 1 8 C 3 ℃ (化 合物 1 6 1)。

疾 施 例 58

の混合物、次ドトリクロロメタン及びメタノール(98:8容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトクラフィーによつて8回精製した。純フラクションを捕殺し、貯離剤を蒸発させた。残液をエタノールから結晶させた。生成物を沪別し、乾燥し、シス・1・プテル・3・〔4・〔4・〔4・〔4・〔1・〔2~(2、4・シクロロフエニル)・2・(1B・1、2、4・トリアゾル・1・イルメテル)・1、3・ジオキンラン・4・イル〕メトキシ〕フエニル〕・1、6・テトラヒドロ・2(日)・ピリミシンチオン27部(84多)を得た;触点1591℃(化合物162)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス-1-{4-[4-[4-[2-42,4
-シクロロフエニル)-2-(1*B*-4ミダゾル
-1-4ルメチル)-1,3-ジオキソラン-4

- イル] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラシニル] フエニル] - 3 - エチルテトラヒドロー 3 (1B) - ピリミシンチオン; 融点1 6 8.8℃ (化合物1 6 8);

ンス-1-[4-[4-[4-[2-(2,4 - ンクロロフエニル) - 2-(1B-1,2,4 -トリアゾル-1-イルメテル) - 1,3-シオ キソラン-4-イル]メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラシニル]フエニル] - 3-エテルテトラ ヒドロ-2(1B) - ピリミシンテオン; 融点 1942℃(化合物 164); 及び

ンス-1-プテル-8-[4-[4-[4-[[2 -(2,4-ソクロロフエニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキ ソラン-4-イル]メトキン]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジンテオン:酸点1637℃ (化合物165)。

夹 施 例 59

フェニル] - 1 - セペタシニル] - N - (8 - エ チル - 5 - メトキシ - 2 - チアンリシニリデン) ペンセンアミン 6 部(8 8 5)を得た;酸点

1550℃(化合物166)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シスー4-〔4-〔4-〔2-〔2-〔2,4-シク
ロロフエニル)-2-〔1 H-1,2,4-トリ
アゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラ
ン-4-イル)メトキシ]フエニル〕-1-ピペ
ラジニル〕-N-〔5-メトキシ-3-〔フエニ
ルメテル)-2-サアゾリシニリデン〕ペンセン
アミン; 版点868で(化合物167);
シスー4-〔4-〔4-〔2-〔2-〔2,4-ジク
ロロフエニル)-2-【1 H-4ミダブル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン・4-イル〕
メトキシ]フエニル〕-1-ピペラジニル〕-N
-〔6-メトキシ-8-メテル-2-サアゾリジ

特面昭59-172486 (72) エリデン〉ペンセンアミン;融点15 6 6℃(化 シス・4 - [4 - [4 - [[2 - (2 , 4 - リク ロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリ アゾル・1・イルメチル)・1 、8 - リオキソラ ン・4・イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペ クジニル】-N- (5-メトキシ-8-メチル-2 - チアソリゼニリデン) ペンセンアミン; 融点 1 2 7.6℃ (化合物 1 6 8); シス・4 - [4 - [4 - [[2 - [2 , 4 - ジク ロロフエニル)~2~(1月~イミメソル・1~ イルメテル)~1,3~0オキソラン~4-イル〕 メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル] - N ~〔3~メトヤシ~3~(1~メナルプロピル) - 2 - チアゾリジニリデンコペンセンアミン1 -プタノール (1 : 1) ; 融点 8 & 1 ℃ (化合物

シス-4-[4-[4-[(2-(2,4-ピク ロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリ アゾル-1-イルメテル)-1,3-ピオギンラ ン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペ ラピニル]・N-(5-メトキシ-3-エテル・ 2-チアソリピニリデン)ペンセンアミン: 融点 1345℃(化合物171);

シス・4・〔4・〔4・〔〔2・〔2・4・レクロコスニル)・2・〔1 H・1,2,4・トリアソル・1・イルメテル)・1,3・ジオキソラン・4・イル」メトキン〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕・N・[5・メトキシ・8・〔1・メテルプロピル)・2・チアソリシニリデン〕ペンセンフミン;酸点1313℃(化合物172);シス・4・〔4・〔4・〔1 H・1,2,4・トリアゾル・1・イルメテル)・1,3・ジオキソラ

ン・4・イル] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペ ラピニル] - N - [5 - メトキシ - 3 - (1 - メ テルエテル) - 2 - チアソリジニリデン] ペンセ ンフミン; 融点 1 6 4 0 ℃ (化合物 1 7 3); 及び

ンス・4 - 〔4 - 〔4 - 〔2 - (2 , 4 - シク ロロフエゴル) - 2 - (1 H - イミダソル - 1 -イルメチル) - 1 , 3 ~ シオキンラン - 4 - イル〕 メトキシ]フエニル〕 - 1 ~ ピペラシニル〕 - N - 〔5 - メトキシ - 3 - (1 - メテルエテル) -2 - チアソリシニリデン〕ペンセンアミン:融点 1 3 7.0 ℃ (化合物 1 7 4)。

突 雄 例 60

170):

1 - プテル - 8 - [4 - [4 - [4 - ヒドロキ シフエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル] -2 , 4 - イミダゾリジンジオン 4 1 部、シス - 2 - (4 - プロモフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2

特開昭59-172486 (73)

A-トリアゾル-1-イルメチル)-1,8-ジ オキソラン・4・メタノールメタンスルホネート (エステル) 6.5 部、炭酸カリウム 6.0 部、1-プロパノール160部及び1,4-ジオキサン 25部の混合物を3日間攪拌し且つ遺焼させた。 反応混合物を水で希釈し、生成物をジクロロメタ ンで3回抽出した。合称した有根層を水で洗浄し、 乾燥し、そして真空下で蒸発させた。残液をシリ カケル上で、密離剤としてトリクロロメタン及び メタノール(98:1容量部)の温合物を用いて、 カラムクロマトケラフィーによつて精製した。純 フラクションを捕染し、路離剤を蒸発させた。残 液を4~メテル・2・ペンタノンから結晶させた。 生成物を护別し、そして乾燥し、シス-[4-[4 - [4 ~ [[2 ~ (4 ~ プロモフエニル) ~ 2 ~ ' (13-1,2,4-トリアソル・1-イルメチ ル) - 1 . 8 - ビオキソラン - 4 - イル] ょ b ム

ン]フエニル] - 1 - ピペタシニル]フエニル] カルパミン酸プロピル 1 7 部 (2 5 5)を得た; 敵点 2 1 4 4 ℃ (化合物 1 7 5)。

また阿様の方法で次のものを製造した:

ンス・4-〔4-〔4-〔[2-(2,4-ンタロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアソル・1-イルメテル)-1,3-シオキンラン・4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]-N-(1-メテル・2-イミダソリンニリデン)ペンセンアミン;酸点161.9℃(化合物176);及び

シス-4-[,4-[4-[2-(2,4-シクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]-バー(1-エテル-2-イミダソリビエリデン)ペンセンアミノ: 微点1840℃

(化合物177)。

夹 热 例 61

シス・N'- (4-(4-(4-(28-(84-20) - 10-10) - 10-10) - 10-10 - 10-1

フラクションを捕集し、格離剤を蒸発させた。殺 液をアセトニトリル(活性炭)から結晶させ、シ ス-4-(4-[4-[(2-(2-4-レクロロフエニル)-2-(1 H-1.2.4-トリア ゾルー1-イルメテル)-1.3-レオキソラン -4-イル)メトキシ]フエニル]-1-ピペラ ビニル]-N-(1.3-ビエテル-2-イミダ ソリジニリデン)ペンセンアミン29部(615) を得た;融点917℃(化合物178)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス・4 - 〔4 - 〔4 - 〔〔2 - 〔2 . 4 - シクロロフエニル〕 - 2 - 〔1 H - 1 . 2 . 4 - トリアゾル - 1 - イルメテル〕 - 1 . 3 - ジオキソラン - 4 - イル〕メトキン〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕 - N - 〔3 - フエニル - 2 - オキサゾリンニリデン〉ペンセンアミン;融点1332℃
〔化合物1 7 9〕: 及び

特間昭59-172486 (74)

シス-4-〔4-〔4-〔〔2-〔2,4-ジクロロフエニル〕-2-〔1ガ-イミダゾル-1-イルメチル〕-1,3-ジオキソラン-4-イル〕 メトキシ〕フエニル〕-1-ピペラジニル〕-N -(1,3-ジエチル-2-イミダソリジニリデン)ペンセンアミン;酸点1780℃(化合物 180)。

夹 施 例 62

トリクロロメタン300部中のエタンジオイル

レクロライド 5.1 部の操拌された溶液に、トリク

ロロメタン150部中のシス・N-プチル・N
(4-[4-[4-[2-(2-(2,4-ジクロロ

フエニル)-2-(1B-1,2,4-トリアゾ

ル~1-イルメテル)-1,3-ジオキンランー

4-イル)メトキシ)フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]ウンア 6.4 部の温溶液を摘下した。 類加熱了狭、全体を遺流温度に加熱し、慢拌

5 - イミメソリシントリオン 5.8 部(まるぎ)を得た;酸点 1.5 0.4 ℃(化合物 1.8 1)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

化合物			
<i>K</i>	Q	R1	融点℃
182	CH	CH ₄	2093
183	N.	CH ₂	2088
184	N	C ₂ H ₅	1718
185	N	n , C_3H_7	1524
186	N	i. C, β,	1916
187	CH	• . C _• H _•	2128
188	N	i, C, H,	1727

を遺迹温度で1時間続けた。更にエタンジオイル **ソクロライド2日部を加え、遺流下での債律を2** 時間続けた。冷却後、炭酸カリウム80部を加え、 そして注意して水を摘下した(発泡)。有機層を 分離した。水相をトリクロロメタンで抽出した。 合放した有根層を水で洗浄し、乾燥し、炉過し、 そして蒸発させた。残渣をシリカケル上で、溶剤 刺としてメテルペンセン及びエタノール(97: 3 容量部)の混合物を用いて、沪淵によつて精製 した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発さ せた。残液を1ープタノールから結晶させた。生 成物を炉別し、真空下化て60℃で乾燥し、シス - 1 - 7 + N - 3 - [4 - [4 - [4 - [6 - 6]] (2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-1 - ジオキソラン・4 - イル] メトキシ] フエニ ル) - 1 - ピペラジニル) フエエル) - 1 , 4 ,

化合物	Q	R1	砂点℃
189	N	n. Cs H11	150.2
180	CH	n. C. H.	1987
19 i	N	i. C, H,	1646
192	CB .	i. C. H.,	1 4 5.3
198	CH	£. C₄ H₀	2 0 6.6
194	N	C_2H_0 (CH_3) CH	159.7
195	CH	n. C ₈ H ₁₁	1697
196	CB	C. H. (CH.) CH	1 3 7.0
197	CH	((C 1 H 1) 2 C H	1 5 7.4

察 無 例 63

シス・N-(4-(4-(4-(2-(2,4
- レクロロフエニル) ~ 2-(1B-イミダゾル
- 1-イルメチル) - 1,3-レオキソラン・4
- イルメトキン)フエニル] - 1-ピペラジニル]
フエニル] - N'-エチルウレア 6.5 部、N,N-

特開昭59-172486 (75)

シメナル・4 - ピリジンアミンQ5郎、ピリジン 80部及びシクロロメタン 6.5部の挽拝された混 合物に宝盘でエタンジオイルジクロライドL57 郎を摘下した。添加終了後、操控を遺流温度で一 夜続けた。更にエタンジオイルジクロライド0.75 部を加え、全体を提择し且つ還流させた。反応混 合物を水600部に注いだ。存根層を分離した。 水相をジクロロメタンで抽出した。有极層を水で 洗浄し、乾燥し、炉通し、そして蒸発させた。残 液を8~プロパノン中で撹拌した。沈殿物を沪別 し、押被を蒸発させた。残液をシリカゲル上で、 溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール (99:1野量部)の混合物を用いて、カラムク ロマトグラフィーによつて精製した。最初のフラ クションを捕染し、溶離剤を蒸発させた。 残液を 4-メチル-2-ペンタノン中で攪拌した。生成 物を伊別し、真塑下にて60℃で乾燥し、シスト

1 - [4 - [4 - [4 - [[2 - (2,4 - ンクロロフエニル] - 2 - (1 H - イミダンル - 1 - イルメチル] - 1,8 - ジオキソラン・4 - イル] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラジニル] フエニル] - 8 - エチル - 2,4,5 - イミダンリンントリオン14部(195)を得た; 融点2125 C(化合物198)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス-1-[4-[4-[4-[4-[2-(2-(2-4-2)-4-2]-4-(1B-イミダゾルー1-イルメテル)-1-3-ジオキソランー4ーイル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-3-(1-メテルエテル)-2
、4、5-イミダゾリジントリオン; 融点218

C(化合物198); 及び
シス-1-プテル-3-[4-[4-[2-(2-(2-4-2)-4-2]-4-(1B-

イミダソル-1-イルメチル)-1,5-ジオキ ソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラシエル]フエニル]-2,4,5-イミダ ソリジントリオン; 酸点1735℃(化合物 200)。

突 納 例 6 4

し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、 樹鷸剤としてトリクロロメタン及びメタノール (885:0.5 容量部)の混合物を用いて、カラ ムクロマトグラフィーによつて精製した。納フラ クションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を 4-メテル-2-ペンダノンから結晶させ、シス -4-[4-[4-[4-[2-(2-4-ゼ クロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-ト リアゾル-1-イルメテル)-1、3-ゼオキン ラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピ ペラジニル]-N-(3-メテル-1,3,4-チアピアゾル-2(3月)-イリデン)ペンセン アミン44部(435)を得た;融点1752℃ (化合物201)。

特許出願人 グヤンセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・フェンノートシャップ (代) 理 人 弁理士 小田島 平 吉 (日)

```
第1頁の続き
     MInt. Cl.
                       識別記号
                                    庁内整理番号
                                                    DInt. Cl.3
                                                                       識別記号
                                                                                    庁内整理番号
     A 61 K 31/535
                                                  (C 07 D 405/14
             31/54
                                                          233/00
     C 07 D 405/06
                                       7431-4C
                                                          239/00
            413/14
                                       7431-4C
                                                          317/00 )
            417/14
                                       7431-4C
                                                  (C 07 D 405/14
            487/04
                        105
                                       8115-4C
                                                          233/00
                         1 1 2
                                       8115-4C
                                                          239/00
    // C 07 C 103/44
                                       7375-4H
                                                          249/00
     C 07 D 233/36
                                       7133-4C
                                                          317/00 )
            233/72
                                       7133-4C
                                                  (C 07 D 405/14
            249/08
                                       7132-4C
                                                          233/00
            417/12
                                       7431-4C
                                                          317/00 )
    (C 07 D 405/14
                                                  (C 07 D 405/14
            207/00
                                                          207/00
            249/00
                                       7132-4C
                                                          233/00
            317/00 )
                                                          317/00 )
    (C 07 D 405/14
                                                  (C 07 D 405/14
                                       7133-4C
            233/00
                                                          239/00
                                                                                      6970-4C
            235/00
                                                          249/00
            317/00 )
                                                           317/00 )
    (C 07 D 405/14
                                                  ( C 07 D 405/14
            233/00
                                                           241/00
                                                                                      6970 -4 C
            249/00
                                                           249/00
                                                           317/00 )
            317/00 )
                                                                                   庁内整理番号
                                                   Mint. Cl.3
                                                                      識別記号
                      識別記号
                                   庁內整理番号
   Mint. Cl.3
                                                 ( C 07 D 417/14
  ( C 07 D 405/14
                                                          233/00
                                     7132-4C
          249/00
                                                         279/00
          317/00 )
                                                          317/00 )
  ( C 07 D 405/06
                                                 ( C 07 D 417/14
                                     7133-4C
          233/00
                                                                                     7132-4C
                                                          249/00
          317/00 )
                                                          277/00
  ( C 07 D 405/06
                                     7132-4C
                                                          317/00 )
          249/00
                                                  ( C 07 D 417/14
          317/00 )
                                                          249/00
  ( C 07 D 413/14
                                                          279/00
          233/00
                                     7133-4C
                                                          317/00 )
           263/00
                                                  ( C 07 D 417/14
           317/00 )
                                                          249/00
  ( C 07 D 413/14
                                                          285/00
                                     7132-4C
          249/00
                                                          317/00 )
           263/00
                                                   317/00 )
  ( C 07 D 413/14
                                                              @569122
          249/00
          265/00
                                                             レイモンド・エイ・ストツクブ
                                                 20発 明 者
           317/00 )
                                                              レツクス
  ( C 07 D 417/14
                                      7133 -4 C
                                                              ベルギー国ビー~2340~ビール
           233/00
           277/00
                                                              セ・ロデクルイスストラート13
           317/00 )
```

第1頁の続き ②発明者 レオ・ジェイ・ジェイ・バック

. ス

ベルギー国ビー - 2370 - アレン ドンク・プレクストラート92